

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas



**TESIS DOCTORAL**

**Prevalencia de los efectos orales secundarios a la  
quimioterapia en un hospital de Madrid y factores asociados**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Begoña García Chías**

**Directores**

**Rocío Cerero Lapiedra**  
**Elena Figueru Ruiz**  
**José Luis Cebrián Carretero**

**Madrid**  
**Ed. electrónica 2019**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas



## **TESIS DOCTORAL**

# **Prevalencia de los efectos orales secundarios a la quimioterapia en un hospital de Madrid y factores asociados**

Memoria para optar al grado de doctor

Presentada por:

**BEGOÑA ELENA GARCÍA CHÍAS**

### **Directores**

Dra. Rocío Cerero Lapiedra

Dra. Elena Figuero Ruiz

Dr. José Luis Cebrián Carretero

**Madrid, 2019**



## **Agradecimientos**

Al finalizar un trabajo tan largo y complicado como el desarrollo de una tesis doctoral, es inevitable querer concentrar la mayor parte del mérito en el aporte personal. Sin embargo, este trabajo hubiera sido imposible sin la ayuda de personas que han colaborado para que esta tesis doctoral llegue a un feliz término. Por ello, me gustaría expresar mis agradecimientos:

A la Dra. Rocío Cerero Lapiedra, por su apoyo incondicional desde hace muchos años, por sus enseñanzas respecto a la medicina oral, la odontología y la vida en general. Por haberme animado siempre a continuar y a buscar la excelencia.

A la Dra. Elena Figuero Ruiz, por su inteligencia y su capacidad para investigar, por empujarme siempre a querer ser un poquito mejor. La que fuera alumna de mi queridísima abuela Doña Rosa se ha convertido en la mejor maestra.

Al Dr. José Luis Cebrián, por abrirme las puertas del Hospital Universitario La Paz para poder desarrollar allí mi tesis doctoral, así como por brindarme su ayuda cuando la he necesitado.

A la Dra. Beatriz Castelo, por todo el apoyo y la paciencia para ayudarme a entender mejor el punto de vista oncológico del estudio, así como a las enfermeras y auxiliares de enfermería del Hospital de Día del Servicio de Oncología del Hospital Universitario La Paz. Por ayudarme a reclutar pacientes, a entender cómo funciona un tratamiento de oncología contestando a mis millones de preguntas y sobre todo por el maravilloso trabajo que hacen.

A mis padres, Jesús y Elena, y a mi hermana Blanca. Por vuestro continuo apoyo en todos los aspectos de la vida, por enseñarnos a tener tesón y a ser buenas personas. Por habernos proporcionado siempre los mejores medios para cumplir nuestros objetivos y haber estado siempre a nuestro lado para alegraros y enorgulleceros por ellos. Por vuestra paciencia con mi carácter y vuestro amor sin igual.

A mis abuelos, Teófilo, Rosalía, Benito y Elena. Por todas sus enseñanzas y cuidados siempre que los he necesitado y por ese amor y unión que sólo existe entre abuelos y nietos. Porque es un orgullo venir de vosotros y por haber sido el mejor ejemplo que una nieta puede pedir.

A Rubén, por su apoyo continuo, su amor y su cariño. Por achucharme y asegurarme que todo va a salir bien. Por no dejarme nunca sola y animarme a conseguir todo lo que me propongo. Porque siempre te sientas orgulloso de mí.

A Boli, por estar ahí desde hace más de 25 años, siempre y en todo momento. Por aconsejarme y no dejarme abandonar. Por ser la mejor amiga que alguien puede desear. A Marga, Ramón y Li, por ser mi segunda familia y por ser quienes me metieron en el cuerpo el gusanillo de la investigación.

A todos mis amigos y amigas, por ayudarme a ser la persona que soy. Por aconsejarme, comprenderme y sobre todo por estar siempre ahí a pesar del paso del tiempo y de la distancia.

A todas esas personas que me han ayudado y apoyado durante este proceso.

Gracias a todos.

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS  
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. BEGOÑA ELENA GARCÍA CHÍAS  
estudiante en el Programa de Doctorado CIENCIAS ODONTOLÓGICAS  
de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de  
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y  
titulada:

PREVALENCIA DE LOS EFECTOS ORALES SECUNDARIOS A LA QUIMIOTERAPIA EN  
UN HOSPITAL DE MADRID Y FACTORES ASOCIADOS


y dirigida por: DRA. ROCÍO CERERO LAPIEDRA, DRA. ELENA FIGUERO RUIZ, DR. JOSÉ  
LUIS CEBRIÁN CARRETERO

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a  de mayo de 20

Fdo.: 

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en  
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



## ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	9
RESUMEN EN CASTELLANO .....	11
ABSTRACT .....	13
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>15</b>
<b>1. CÁNCER .....</b>	<b>17</b>
1.1 Concepto y epidemiología.....	17
1.2 Tratamiento contra el cáncer. Quimioterapia. ....	18
<b>2. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA. ....</b>	<b>23</b>
2.1 Efectos secundarios de la quimioterapia a nivel sistémico.....	23
2.2 Efectos secundarios de la quimioterapia a nivel oral.....	25
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>42</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
<b>5. HIPÓTESIS.....</b>	<b>44</b>
<b>II. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>45</b>
<b>1. PUBLICACIÓN .....</b>	<b>47</b>
<b>2. DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>48</b>
<b>3. POBLACIÓN DE REFERENCIA Y DE ESTUDIO.....</b>	<b>49</b>
3.1 Procedimiento de muestreo y criterios de inclusión y exclusión.....	49
3.2 Cálculo del tamaño muestral .....	49
<b>4. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN .....</b>	<b>50</b>
<b>5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>54</b>
5.1 Variables de estudio .....	54
5.2 Estadística descriptiva .....	58
5.3 Estadística analítica .....	58
<b>III. RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
<b>1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....</b>	<b>61</b>
1.1 Variables demográficas .....	62
1.2 Variables relacionadas con el cáncer .....	63
1.3 Variables relacionadas con la salud oral. ....	65
<b>2. ALTERACIONES ORALES OBJETIVAS. ....</b>	<b>69</b>
2.1 Prevalencia de alteraciones orales objetivas. ....	69
2.2 Indicadores asociados a la aparición de alteraciones orales objetivas.....	70



<b>3. ALTERACIONES ORALES SUBJETIVAS .....</b>	<b>89</b>
3.1 Prevalencia de alteraciones orales subjetivas.....	89
3.2 Indicadores asociados a la aparición de alteraciones orales subjetivas. ....	90
3.3 Intensidad de alteraciones orales subjetivas. ....	103
3.4 Indicadores asociados a la intensidad de alteraciones orales subjetivas. ....	104
<b>IV. DISCUSIÓN .....</b>	<b>121</b>
1. Prevalencia de alteraciones orales objetivas .....	124
2. Prevalencia de alteraciones orales subjetivas .....	128
3. Intensidad de alteraciones orales subjetiva .....	130
4. Asociación de alteraciones orales objetivas y subjetivas con indicadores de riesgo. ....	132
4.1 Indicadores demográficos .....	132
4.2 Indicadores relacionados con el cáncer .....	136
4.3 Indicadores relacionados con la salud oral .....	141
5. Limitaciones del estudio.....	146
<b>V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>147</b>
<b>VI. ANEXOS .....</b>	<b>151</b>
Anexo 1. Artículo de Supportive Care in Cancer. ....	153
Anexo 2. Certificado de la Comisión de Investigación IdiPAZ. ....	165
Anexo 3. Certificado de la resolución del Comité Ético. ....	166
Anexo 4. Consentimiento informado .....	167
Anexo 5. Cuaderno de recogida de datos. ....	169
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>175</b>

## ABREVIATURAS

- 5-FU: 5 – Fluorouracilo.
- ADN: ácido desoxirribonucleico.
- ARN: ácido ribonucleico.
- Cols.: Colaboradores.
- CTC: *Common Toxicity Criteria*.
- DE: Desviación Estándar.
- EEUU: Estados Unidos.
- EVA: Escala Visual Analógica.
- IC: Intervalo de confianza.
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- IV: intravenosa.
- LLC: Leucemia linfocítica crónica.
- MASCC: *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- SEPA: Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración.



## RESUMEN EN CASTELLANO

**Introducción:** La quimioterapia continúa siendo uno de los tratamientos oncológicos más utilizados. Entre sus características se encuentra la baja especificidad, de modo que tiene efecto tanto sobre células tumorales como células sanas con una alta tasa de recambio, como las células de la mucosa oral. Además, la boca presenta una gran susceptibilidad a los efectos de la quimioterapia debido a su variada flora y a los micro traumatismos que tienen lugar durante actividades cotidianas, tales como comer o hablar. La prevalencia de efectos secundarios en la cavidad oral se ha establecido entre un 31 y un 93%. Esta gran variabilidad se debe a diferencias en los efectos secundarios estudiados, en los tipos de cánceres analizados, en los variados tratamientos de quimioterapia, y, en muchos casos, a la ausencia de cálculo del tamaño muestral, etc. Existen múltiples estudios que analizan los efectos secundarios de la quimioterapia a nivel oral, aunque en la mayoría de los casos se limitan a un efecto secundario específico, como la xerostomía, la mucositis o la disgeusia, siendo escasos los que analizan todos los efectos secundarios de manera conjunta, no existiendo en España ningún estudio suficientemente representativo que determine los efectos orales de la quimioterapia de manera global.

Se han establecido una serie de indicadores de riesgo para la aparición de dichos efectos secundarios de la quimioterapia, relacionados tanto con el tratamiento como con las características del propio paciente, tales como el sexo, la edad, el estado de salud oral, el tipo de cáncer, etc. Sin embargo, la mayoría de estudios habla de estos indicadores de riesgo asociándolo a efectos secundarios específicos, no de manera global y con resultados contradictorios entre sí.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de alteraciones orales secundarias a la quimioterapia, diagnosticadas de manera objetiva por el profesional y de manera subjetiva por el propio paciente en una muestra de población madrileña del Servicio de Oncología del Hospital Universitario La Paz (Madrid) con cáncer tratada con quimioterapia. Valorar si existe relación entre la prevalencia de alteraciones orales secundarias a la quimioterapia e indicadores demográficos, indicadores relacionados con el cáncer e indicadores relacionados con la salud oral.

**Material y método:** Se diseñó un estudio transversal, con pacientes sometidos a tratamiento de quimioterapia intravenosa en el Hospital Universitario La Paz. Se recogieron datos relativos a demografía, hábitos de higiene oral e información sobre el cáncer del paciente y su tratamiento mientras el paciente estaba recibiendo la infusión de quimioterapia. El estado oral del paciente se midió mediante la guía de evaluación oral diseñada para exploración oral en ámbito hospitalario. Para valorar el punto de vista del paciente, se seleccionaron los cinco efectos secundarios más referidos en la literatura y se pidió al paciente que valorara la intensidad con la que los había sufrido mediante una escala visual analógica. Para el análisis del riesgo de enfermedades periodontales se utilizó un cuestionario validado en español diseñado por la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración. Los resultados se expresaron en medias y desviaciones estándar en el caso de variables cuantitativas y en prevalencia e intervalos de confianza del 95% en el caso de las variables categóricas. Para las comparaciones estadísticas se utilizaron los test de T-Student, ANOVA, Chi Cuadrado y comparaciones de Pearson.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 369 pacientes, de los cuales un 39,02% eran hombres y un 60,98% mujeres. La edad media de los participantes fue de 61,03 años (DE = 13,13). La mayoría de los pacientes presentaban tumores sólidos (87%) frente a un 13% de pacientes con tumores hematológicos. La prevalencia de alteraciones orales objetivas globales fue de 86,99% (IC 95%: 86,59%; 90,44%), mientras que la prevalencia de alteraciones orales subjetivas fue de 89,70% (IC 95%: 86,59%; 92,82%). Las alteraciones orales objetivas específicas más frecuentes fueron la sequedad labial y la saliva escasa o espesa. Por su parte, las alteraciones orales subjetivas específicas más referidas por los pacientes fueron la xerostomía y la disgeusia. Se observó que las alteraciones objetivas globales aumentaban según lo hacía el número de ciclos recibidos y según empeoraba el riesgo de enfermedades periodontales de los pacientes. Las alteraciones subjetivas por su parte fueron más frecuentes en mujeres, existiendo también diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su prevalencia en función de la edad y del número de ciclos de quimioterapia recibidos.

**Conclusiones:** La prevalencia de alteraciones orales secundarias a la quimioterapia, medidas tanto desde el punto de vista profesional como del paciente, es superior al 85%. Además, esta prevalencia es superior en mujeres y aumenta con la edad, el número de ciclos y el valor del test de salud gingival relacionado con riesgo de sufrir enfermedades periodontales.

## ABSTRACT

**Introduction:** One of the most used oncologic treatments is chemotherapy, which is characterized by its lack of selectivity, as it acts upon tumor cells as well as rapidly multiplying normal cells, such as the cells from the oral mucosa. Due to the microflora and the oral tissue trauma associated to daily oral function, the oral cavity is very susceptible to the direct and indirect toxic effects from chemotherapy. Oral side effects of chemotherapy have an estimated prevalence between 31 and 93%. This huge variability might be attributed to differences in target populations, type of tumor analyzed, chemotherapy treatments, lack of sample size calculations, etc. There are multiple researches that analyze the oral side effects of chemotherapy, although most of them are limited to one specific adverse effect, such as xerostomia, mucositis or dysgeusia. There are very few studies that analyze the oral side effects from a global point of view, any of them referring to Spanish population.

Some risk indicators that seem to affect the prevalence of oral complications have been described, related both to treatment (type of chemotherapy) and to the patient (sex, age, oral hygiene, type of cancer, etc.). Nevertheless, most of the research correlates these risk indicators to specific side effect and with contradictory results.

**Objectives:** To determine the prevalence of oral side effects of chemotherapy, diagnosed objectively by the researcher and subjectively by the patient in a sample of population from Madrid undergoing chemotherapy treatment for cancer at Hospital Universitario La Paz (Madrid). To evaluate if there is a relationship between the prevalence of oral side effects and demographic, cancer related and oral health related risk indicators.

**Material and method:** A cross sectional study with patients undergoing intravenous chemotherapy treatment at Hospital Universitario La Paz (Madrid) was designed. Data regarding demographics, oral hygiene habits, cancer and cancer treatment were collected while the patient was receiving the chemotherapy infusion. Professionally reported oral side effects were evaluated by an oral assessment guide designed to be used in a hospital environment. To evaluate the patient's self perception of the adverse effects, they were asked to assess the intensity of five of the most commonly oral side effects referred in literature using a visual analogue scale. To evaluate the periodontal diseases risk a validated

questionnaire developed by the Spanish Society of Periodontology (SEPA) was used. Data was reported in means and standard deviations (SD) in quantitative variables and in counts, prevalence, and 95% confidence intervals (CI) in qualitative variables. Chi-squared, T-Student, ANOVA and Pearson test were used for the statistical analysis.

**Results:** Three hundred sixty nine patients were included in the study. Out of the, 39,02% were men and 60.98% women, with a mean age of 61.03 years (SD=13.13). Most of the patients suffered solid tumors (87%) and 13% were being treated for hematological cancers. The prevalence of professionally reported oral side effects was 86.99% (CI 95%: 86.59%; 90.44%), while the patient's self reported oral side effects prevalence was 89.70% (CI 95%: 86.59%; 92.82%). Most common professionally reported oral side effects were dry lips and thick or ropy saliva and most common self reported adverse effects were xerostomia and dysgeusia. Results showed that the prevalence of professionally reported oral side effects augmented as the number of chemotherapy cycles received by the patient did, as well as when the patient's periodontal risk was higher. Self reported oral side effects were more common in women, with significant differences regarding age and the number of chemotherapy cycles.

**Conclusions:** The prevalence of oral side effects, measured from the professional and the patient's point of view, was higher than 85%. This prevalence is higher in women and increases with age, the number of cycles received and the risk of suffering periodontal diseases.

## **I. INTRODUCCIÓN**





## 1. CÁNCER

### 1.1 Concepto y epidemiología

El cáncer comprende un grupo de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento y proliferación de células anormales (1). Constituye una de las principales causas de morbilidad mundial, estimándose que durante 2018 hubo alrededor de 17 millones nuevos de casos (Tabla 1) y causó 9,6 millones de muertes. (1, 2). Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos probablemente aumente en un 70 % en las próximas décadas, alcanzando aproximadamente 24 millones de casos en el año 2035 (3).

Zona geográfica	Número de casos nuevos estimados por año
África del este	324.900
África central	94.000
África del norte	279.100
África del sur	108.900
África del oeste	224.200
Caribe	106.600
América central	245.500
América del sur	992.100
América del norte	1.896.100
Asia del este	5.587.800
Asia del sureste	975.800
Asia central y del sur	1.719.200
Asia occidental	390.600
Europa oriental	1.203.000
Europa del norte	623.400
Europa del sur	872.200
Europa occidental	1.212.700
Australia / Nueva Zelanda	163.800
Melanesia	14.600
Micronesia	1.000
Polinesia	1.500

Tabla 1. Número de casos nuevos estimados de cáncer en 2018 por regiones. Adaptado de (1).

Respecto a España, se estima que en el 2017 el número de casos nuevos fue aproximadamente de 228.500 (Figura 1), siendo los tumores más frecuentemente diagnosticados los de colorrecto, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago, siendo el de

próstata y el de pulmón los más comunes en hombres y el de mama y el de colon en mujeres (3).

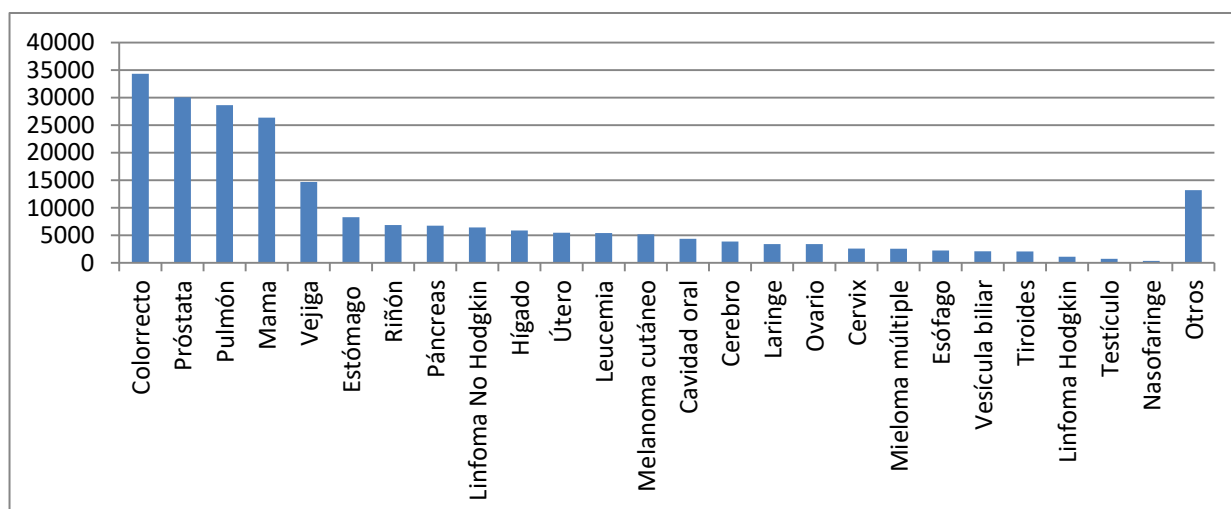


Figura 1. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en 2017 (ambos sexos). Adaptada de (3)

Respecto a la mortalidad, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2016 se mantuvieron las enfermedades cardiovasculares como primera causa de muerte en España, seguidas del cáncer y de las enfermedades pulmonares. Sin embargo, se observa un descenso en los fallecimientos a causa de las enfermedades cardiovasculares y pulmonares de un 3,6% y 11,4% respectivamente, mientras que las producidas por tumores aumentaron un 1,4% (3).

La mejora en los métodos de diagnóstico precoz y los avances de los tratamientos contra el cáncer han provocado un aumento notable en la supervivencia, situándose en España en torno al 53% a 5 años, similar a los países de nuestro entorno (3). Los cánceres con mayor supervivencia a 5 años son el cáncer de testículo, cáncer de labio y cáncer de próstata, siendo los de páncreas, pleura e hígado los que presentan mayor mortalidad a 5 años (4). Este aumento progresivo de la supervivencia debe estar acompañado de un aumento también en la calidad de vida de los pacientes. Por ello, se hace imprescindible el estudio de los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos, para poder llevar a cabo su prevención y tratamiento.

## **1.2 Tratamiento contra el cáncer. Quimioterapia.**

Para el tratamiento del cáncer existen numerosas alternativas que dependerán tanto del tipo de tumor y del estadio del mismo como del estado general del paciente. Entre estas terapias se encuentran la cirugía, quimioterapia (tanto con fármacos quimioterápicos tradicionales como con terapias biológicas), radioterapia e inmunoterapia. De manera habitual se emplean varias de ellas de manera combinada (5, 6), siendo la quimioterapia uno de los tratamientos más empleados.

La cirugía oncológica consiste en la extirpación completa del tumor con los márgenes adecuados. Se selecciona este tratamiento cuando el cáncer está limitado a una zona concreta, y se prevé que es posible su correcta resección se podrán eliminar todas las células tumorales sin poner en peligro las estructuras vitales. La radioterapia por su parte se utiliza en el tratamiento de la enfermedad local o regional cuando la cirugía no puede eliminar completamente el tumor o como tratamiento adyuvante(5). La quimioterapia tradicional tiene un papel fundamental en el tratamiento de la enfermedad tanto como terapia adyuvante a la resección quirúrgica, como cuando existe diseminación local o sistémica. Por otro lado, en los últimos años se han desarrollado una serie de fármacos que actúan modificando la respuesta biológica, denominándose terapia biológica. En este grupo se engloban las citoquinas (interleuquinas, interferon, factor de necrosis tumoral), los factores de crecimiento hematopoyético (como la eritropoyetina) y los anticuerpos monoclonales. Estos últimos se unen a los antígenos de superficie asociados a tumores y pueden producir la destrucción de las células tumorales. Además, cuando se asocian a fármacos quimioterápicos tradicionales, tienen la capacidad de reducir la toxicidad de los mismos, aumentando su distribución a las localizaciones tumorales mientras se minimiza la exposición sistémica (5).

La quimioterapia tiene un papel fundamental en el tratamiento de la enfermedad tanto como terapia adyuvante a la resección quirúrgica, como cuando existe diseminación local o sistémica. La quimioterapia se define como el tratamiento sistémico con un grupo de fármacos cuya función es impedir la reproducción de células cancerosas (6). El objetivo de tratar el cáncer con quimioterapia es prevenir que las células cancerosas se multipliquen, invadan otros tejidos y metastaticen. La mayoría de los agentes quimioterápicos en uso, exceptuando los fármacos de inmunoterapia y los fármacos biológicos, actúan de manera primaria atacando bien a la síntesis molecular o bien a la función molecular. Es decir, interfieren en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN), del ácido ribonucleico (ARN) o en las proteínas que regulan la acción de las células, provocando la muerte celular. Algunas células mueren debido a un efecto

directo del antineoplásico, mientras que en otros casos la quimioterapia puede desencadenar la diferenciación, la senescencia o la apoptosis, es decir, el mecanismo de muerte celular programada propio de las células. La muerte celular puede tener o no lugar en el momento de exposición al fármaco. A menudo la célula puede sufrir varias divisiones antes de que el efecto del fármaco lleve a la muerte celular. Para poder eliminar la totalidad de las células, habitualmente deben usarse varias dosis repetidas de los fármacos de quimioterapia. (5).

La quimioterapia se puede clasificar en función de su finalidad. En primer lugar destaca la quimioterapia adyuvante, que se administra habitualmente después de un tratamiento principal (como la cirugía) para disminuir la diseminación a distancia del cáncer. La quimioterapia neoadyuvante se administra antes del tratamiento de extirpación del tumor por vía quirúrgica o del tratamiento con radioterapia para tratar de disminuir el estadio tumoral y mejorar los resultados de dichos tratamientos. De manera similar, la quimioterapia de inducción se utiliza en casos de enfermedad avanzada antes de cualquier otro tratamiento local, para tratar de reducir el tamaño del tumor o convertir la enfermedad en operable. Por último la quimiorradioterapia, que consiste en la combinación de ambos tratamientos para potenciar el efecto local de la radioterapia y el sistémico de la quimioterapia, y la quimioterapia paliativa, cuando la finalidad del tratamiento no es curativa (6).

Hay numerosos fármacos antineoplásicos, que se usan bien solos o bien en combinación, dando lugar a múltiples terapias diferentes (6). Entre los tipos de fármacos de quimioterapia destacan (Tabla 2):

- Agentes alquilantes: son fármacos antineoplásicos que se unen al ADN, formando enlaces covalentes con grupos alquilo. Alteran la replicación del ADN celular provocando una mutación o incluso la muerte celular. Son agentes específicos del ciclo celular pero no específicos de fase, es decir, actúan durante todo el ciclo celular pero son más activos sobre las células de división rápida. Dentro de los agentes alquilantes destacan las mostazas nitrogenadas (como la ciclofosfamida o la ifofosfamida), las nitrosureas y la dacarbacina (5, 7).
- Antibióticos antitumorales: afectan a la síntesis y función de los ácidos nucleicos. Destacan las antraciclinas (doxorrubicina y epirrubicina) y la bleomicina (5, 7).
- Derivados de las plantas: en este caso no se clasifican por su actividad sino por ser derivados de origen natural, proviniendo de plantas como la vinca, el tejo o la mandrágora. Destacan los alcaloides de vinca (vinblastina, vincristina, vinorelbina), los taxanos (paclitaxel y docetaxel), los derivados de la epipodofilotoxina (inhibidores de

la topoisomerasa II como el etopósido) y las camptotecinas (inhibidores de la topoisomerasa I, como el irinotecán o el topotecán) (5, 7).

- Antimetabolitos: son un grupo de compuestos de bajo peso molecular que actúan por su semejanza estructural o funcional con los metabolitos naturales implicados en la síntesis de ácidos nucleicos. Provocan una inhibición de la síntesis del ADN y en último término la muerte celular. Son activos en las células que están en crecimiento y son muy específicos de la fase del ciclo celular. Dentro de este grupo se incluyen los análogos del ácido fólico (metotrexato), los análogos de la pirimidina (gemcitabina, 5-fluorouracilo), análogos de las purinas (azatioprina) y análogos de la adenosina (fludarabina) (5, 7).
- Derivados del platino: actúan mediante la creación de reacciones de alquilación. Destacan el cisplatino, el carboplatino y el oxaliplatino (5, 7).

Familia de fármacos	Fármacos
Agentes alquilantes	Bendamustina
	Trabectedina
	Ciclofosfamida
	Dacarbazina
Antibióticos tumorales	Bleomicina
Antraciclinas	Doxorrubicina
	Epirubicina
Alcaloides de vinca	Vincristina
	Vinorelbina
	Vinblastina
Taxanos	Docetaxel
	Paclitaxel
Derivados de la epipodofilotoxina	Etopósido
Camptotecina	Irinotecán
	Topotecán
Antimetabolitos	Metotrexato
	5 - fluorouracilo
	Gemcitabina
	Premetrexed
	Raltitrexed
Análogos de platino	Carboplatino
	Cisplatino
	Oxaliplatino

Tabla 2. Fármacos de quimioterapia

La elección del fármaco de quimioterapia o de la combinación de fármacos para tratar al paciente dependerá, entre otras cosas, del tipo de tumor, de su localización, de su estadio, del estado sistémico del paciente y de si ha sido tratado para el cáncer previamente (6).

## **2. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA.**

### **2.1 Efectos secundarios de la quimioterapia a nivel sistémico.**

Los fármacos antineoplásicos actúan controlando el crecimiento tumoral, interfiriendo en la proliferación de las células cancerosas. Como la replicación celular es una característica tanto de células normales como de células tumorales, los antineoplásicos suelen tener efectos adversos sobre tejidos sanos, los cuales pueden ser agudos o crónicos y de gravedad variable. Su conocimiento, prevención y tratamiento es de gran importancia ya que pueden afectar a la tolerancia del fármaco, a la continuación del tratamiento y a la calidad de vida del paciente (5).

El principal inconveniente de la quimioterapia es su falta de selectividad, ya que actúa tanto en las células tumorales como en células sanas con una tasa de proliferación elevada (5, 8). Actualmente y a pesar de la mayor efectividad y selectividad de los fármacos, los pacientes siguen sufriendo efectos adversos físicos y psicológicos, que afectan tanto a su calidad de vida como a sus relaciones sociales (9, 10). La prevalencia estimada de los efectos secundarios a nivel sistémico es muy variable ya que depende de los regímenes de quimioterapia a los que está sometido el paciente, así como del tipo de tumor para el que está siendo tratado y de los tratamientos o acciones preventivas llevadas a cabo por cada centro hospitalario, como por ejemplo administración de antieméticos para prevenir el vómito (10).

Las complicaciones suelen ser agudas y aparecen en el momento en que se está administrando la quimioterapia o en los días siguientes. Respecto a las complicaciones que aparecen en el momento de la administración se incluye la extravasación, definida como la infiltración del fármaco en tejidos subcutáneos que puede provocar dolor o incluso necrosis, y las reacciones anafilácticas. Las complicaciones que aparecen posteriormente pueden afectar intensamente a la calidad de vida de los pacientes, llegando incluso a provocar el abandono del tratamiento. Entre ellas destacan las náuseas, vómitos y alteraciones orales como la mucositis. Otra complicación frecuente es la alopecia, que no se considera fisiológicamente grave pero que afecta psicológicamente al paciente. Por último, debe destacarse la alteración del estado nutricional. En pacientes oncológicos se puede observar una pérdida progresiva del apetito, que puede llegar a provocar alteraciones nutricionales, lo que provoca un aumento en la incidencia de infecciones, un empeoramiento de la respuesta al tratamiento y la disminución del bienestar del paciente (5, 11).

El sistema gastrointestinal es especialmente susceptible a los efectos de la quimioterapia, ya que sus células presentan una alta tasa de recambio (5). Dentro del sistema gastrointestinal,



se encuentra la cavidad oral, cuya susceptibilidad a los efectos secundarios de los tratamientos contra el cáncer ha sido ampliamente estudiada, principalmente en relación a tratamientos de radioterapia de cabeza y/o cuello, pero no de manera tan extensa tras tratamientos con quimioterapia.

## **2.2 Efectos secundarios de la quimioterapia a nivel oral.**

La mucosa gastrointestinal, de la que forma parte la mucosa oral, se ve ampliamente afectada por los efectos de la quimioterapia, ya que sus células presentan una alta tasa de recambio y por tanto mayor susceptibilidad a sufrir cambios provocados por el tratamiento (5, 12). En la boca, se añaden además otros factores que aumentan dicha susceptibilidad, como son la variada flora bacteriana y los constantes micro traumatismos que se producen al realizar actividades cotidianas como comer o hablar (12, 13).

Los problemas orales pueden provocar complicaciones secundarias que afectan a nivel sistémico. Durante la mielosupresión e inmunosupresión consiguiente a la quimioterapia, la flora bacteriana oral puede sufrir alteraciones en su homeostasis y convertirse en puerta de entrada para microorganismos oportunistas que provoquen una infección sistémica (13, 14). Del mismo modo, podrían llegar a producirse deshidratación y malnutrición a causa de la dificultad o incluso imposibilidad de ingerir alimentos debido a las alteraciones que se producen en la mucosa oral. Las alteraciones en el sabor de los alimentos podrían provocar una disminución en el apetito y las ganas de comer, afectando a la nutrición del paciente. Por último, las molestias y el dolor al realizar actividades básicas como hablar puede tener implicaciones psicosociales (13).

### **2.2.1 Alteraciones orales debidas a la quimioterapia**

Los efectos secundarios de la quimioterapia en la cavidad oral pueden ser variados, pudiendo aparecer de forma aislada o en conjunto. Se considera que entre un 45 y un 65% de los pacientes presentan diferentes alteraciones simultáneamente (15, 16). No está claro si la prevalencia, naturaleza y severidad de las complicaciones orales ha aumentado o disminuido con las terapias antineoplásicas actuales (17).

#### ***a. Dolor oral.***

La presencia de dolor oral está íntimamente relacionada con la aparición de otras alteraciones, especialmente la mucositis, sobre todo en sus estadios más graves. En muchos casos el paciente no refiere la presencia de dolor, a no ser que se le pregunte específicamente (18). Por ello, las cifras de prevalencia del dolor oral son muy diferentes en las distintas publicaciones, variando entre un 5 y un 67%, aunque depende de la población estudiada (Tabla 3) (19, 20).

Los autores que menor prevalencia de dolor encuentran son Çakmak y colaboradores (cols) y Sonis y cols, ambos alrededor del 5% de sus 147 pacientes con tumores de mama, gastrointestinales y pulmón y 80 pacientes con todo tipo de tumores respectivamente (19, 21). En Estados Unidos (EEUU), en una muestra de 243 pacientes con cáncer de mama, ovario, próstata y colon, Portenoy y cols establecieron una prevalencia del 12% (22), inferior al 16% encontrado por Oneschuck y cols en su grupo de 99 pacientes con cánceres avanzados (18). Otros autores refieren prevalencias superiores, de alrededor del 30% (16, 23-25), en pacientes tanto con cáncer de mama, como todo tipo de cánceres, como también en casos terminales. Wagland y cols hallan una prevalencia mayor de dolor oral (46%) en su grupo de 363 pacientes (26), aunque inferior a la encontrada por El-Housseiny y cols, del 58,1%, en 150 pacientes infantiles con todo tipo de tumores (27). Por último, la mayor prevalencia de dolor oral es la publicada por McGuire y cols, que establecen en un estudio piloto sobre 18 pacientes que en el caso de cánceres hematológicos la prevalencia de dolor aumenta hasta un 67% (20).

Respecto a la intensidad, tan sólo dos estudios la miden de manera objetiva, estableciéndola en ambos casos en una media de 5,5 sobre 10 (18, 20). Sweeney y cols encuentran que un 20% de sus 70 pacientes con cánceres terminales sufrieron dolor de intensidad moderada o grave (16). En el caso de pacientes con cánceres no terminales la prevalencia de dolor moderado y/o severo desciende hasta el 8,3% en una muestra de 363 pacientes (26).

### ***b. Disgeusia***

La disgeusia se define como una sensación anormal en el sentido del gusto, una alteración en la sensación gustativa o una distorsión en el gusto. Las alteraciones del sentido del gusto pueden ser descritas como cambios en el sabor de los alimentos, sabor metálico, amargo, salado o simplemente sabor desagradable (28-31). Se considera uno de los efectos secundarios más frecuentes de la quimioterapia, aunque se estima que en muchos casos pasa desapercibida a no ser que se pregunte al paciente específicamente por ella (31, 32).

La disgeusia suele estar vinculada a cambios en la sensación olfativa, ya que ambos, el sabor y el olor están involucrados en el sentido del gusto (28). Tanto el gusto como el olfato pueden verse afectados por el tumor en sí o por las intervenciones terapéuticas. Estas alteraciones pueden afectar a la calidad de vida del paciente, causando incluso malnutrición, pérdida de peso y afectación grave de la salud general (33).

Tanto la quimio como la radioterapia pueden producir alteraciones en el gusto y el olfato mediante la destrucción de las células receptoras gustativas y olfativas. El daño celular puede ocurrir de tres formas: por una disminución en el número normal de células receptoras, por una alteración en la estructura de la célula o por cambios en su superficie receptora, o bien por una interrupción en la codificación neural. La tasa de recambio habitual de las células de las papilas gustativas humanas es de 10 días y la de las células olfativas una semana, de modo que se ven afectadas tanto por los agentes quimiotóxicos como por la radiación, ya que ambos tratamientos afectan a las células con un recambio rápido (34).

Los agentes quimioterápicos que se asocian más comúnmente a los cambios en el gusto son carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, 5 fluorouracilo (5-FU), levamisol, metotrexate y paclitaxel (29, 35, 36). Algunos estudios señalan los taxanos, y específicamente el docetaxel, como uno de los fármacos de quimioterapia más frecuentemente administrados en pacientes que refieren alteraciones del gusto (29, 37). En el estudio de Speck y cols se analizó la aparición de disgeusia en pacientes con cáncer de mama tratadas con taxanos. Sus resultados mostraron que de las 11 pacientes que sufrieron disgeusia (44% del total de la muestra), un 73% estaban siendo tratadas con docetaxel y un 27% con paclitaxel (30).

La disgeusia puede comenzar durante la misma administración de la quimioterapia, y puede durar días, semanas o incluso meses (35, 36). En la mayoría de los casos las alteraciones del gusto desaparecen a los pocos días o semanas de terminar el tratamiento de quimioterapia, una vez las células de la mucosa oral se han restaurado (38).

Diversos autores estiman que alrededor del 60-70% de los pacientes que reciben quimioterapia sufren alteraciones en el gusto o alteraciones del gusto y del olfato combinadas (15, 32, 35, 38), aunque otros refieren prevalencias más bajas, de alrededor del 40% (tabla 3) (36). Bernhardson y cols analizaron las respuestas a un cuestionario de 518 pacientes, concluyendo que un 75% presentaban alteraciones en el sentido del gusto o del olfato, de los cuales un 59% eran intermitentes, es decir, tenían diferente intensidad durante el tiempo entre infusiones de quimioterapia, y el 35% eran constantes (32). Zabernigg y cols encuentran una prevalencia similar, del 69,9% en 197 pacientes, con un 14% reportándola de manera continua (38). En población española, Amézaga y cols establecen una prevalencia de alteraciones del gusto del 76%. De ellos, un 43% refieren pérdida de capacidad gustativa, un 40% sabor metálico y un 45% sabor desagradable (29).

Respecto al tipo de paciente al que afecta, Bernhardson y cols observaron que la disgeusia ocurría más frecuentemente en mujeres y personas jóvenes (32). Esto concuerda con el estudio de Zabernigg y cols, que concluyen que existe una menor prevalencia en pacientes mayores y en pacientes fumadores, aunque lo asocia a una menor capacidad del gusto previa (38). Por el contrario, Imai y cols encontraron que el 75% de los pacientes mayores de 70 años sufrían disgeusia, frente al 38,8% del total (36). Otros autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas en función de la edad de los pacientes (29).

### **c. *Xerostomía***

El papel de la saliva en la salud oral está relacionado tanto con su fluidez característica (la fase acuosa de la saliva comprende el 99% de su volumen) como con sus componentes específicos, como sales y proteínas. Entre sus funciones se encuentra la limpieza tanto de las superficies dentales como de las mucosas orales y el mantenimiento de la integridad de los tejidos de la boca, aunque también tiene vital importancia en el habla, el sentido del gusto, la masticación y la capacidad de tragar (39, 40).

La sensación de boca seca o xerostomía se refiere a la percepción por parte del individuo de que su boca está inusualmente seca (39, 41). Esta sensación puede estar o no relacionada con una disminución real de la cantidad de la saliva en boca, que es la hiposialia. En todos los estudios consultados se habla siempre de xerostomía, es decir de la sensación subjetiva del paciente, valorado mediante cuestionarios o escalas de medición, y no de la constatación objetiva de falta de saliva (hiposialia).

Los fármacos utilizados en la quimioterapia antineoplásica tienen potencial para producir tanto una disminución de la cantidad de saliva como para alterar su composición (39). Lockhart y cols analizaron los cambios histológicos inducidos por quimioterapia en tejido glandular salival en autopsias de pacientes fallecidos como consecuencia de tumores sólidos o cánceres hematológicos tratados con quimioterapia. Encontraron que un 50% de los pacientes mostraban dilatación ductal, formación de quistes en el tejido glandular, degeneración acinar e infiltración de células inflamatorias en glándulas salivales menores (24).

La prevalencia de xerostomía en pacientes con quimioterapia presenta gran variabilidad (Tabla 3). Sonis y cols encontraron una prevalencia pequeña, tan sólo un 11,9% de su 32 pacientes sufrían xerostomía (21). Mercadante y cols encontraron una prevalencia mucho más elevada, del 40,9%, en su trabajo sobre 694 pacientes con todo tipo de cánceres (41). Una cifra similar, del 49%, fue la encontrada por Jensen y cols en 46 pacientes tratadas con quimioterapia para cáncer de mama (42). En pacientes terminales la prevalencia se ha estimado en un 77% (25). Por último, Oneschuck y cols observaron que el 88% de sus 99 pacientes, sufrieron esta alteración (18). Esta gran variabilidad está relacionada, al igual que en otras alteraciones orales secundarias a la quimioterapia, con las diferencias tanto en las poblaciones estudiadas como en los fármacos analizados (40).

En población pediátrica la mayoría de los estudios muestra una prevalencia pequeña, menor del 11% en pacientes tanto con leucemia (43, 44) como con otros tumores sólidos (45). Tan sólo un estudio encuentra una prevalencia alta, de un 57%, en pacientes infantiles tratados para todo tipos de tumores (27). Esta gran variabilidad puede estar relacionada con la dificultad en valorar una sensación subjetiva en pacientes infantiles (44).

La disminución de la cantidad de saliva está íntimamente relacionada con la presencia de otras alteraciones, tales como sequedad labial, mucositis, disgeusia, disfagia e infecciones orales. A su vez, puede provocar algunas, un aumento de de caries o acelerar la progresión de enfermedades periodontales previas (39, 40).

#### **d. Mucositis**

La mucositis es la inflamación y ulceración dolorosa de las mucosas que recubren el tracto digestivo que aparece como consecuencia del tratamiento con radio o quimioterapia. Se puede producir a cualquier nivel en el aparato gastrointestinal aunque es más común en la boca, recibiendo el nombre de mucositis oral (46). La mucositis representa una de las complicaciones más problemáticas de la terapia oncológica pudiendo estar acompañada de otras alteraciones tales como dolor, disgeusia, odinofagia, deshidratación y desnutrición, que a su vez provocan una disminución en la calidad de vida de los pacientes afectados (47, 48).

La mucositis inducida por quimioterapia suele ser menos agresiva que la producida por radioterapia de cabeza y o cuello. La aparición del eritema se observa alrededor de 5 a 7 días después del inicio del tratamiento, pudiendo aparecer edema y úlceras en los días subsiguientes. Al final del tratamiento con quimioterapia la mucosa necesitará entre 7 y 10 días para sanar completamente (24, 49). Las lesiones suelen localizarse en mucosa no queratinizada, sobre todo en mucosa yugal y labial, cara ventral y superficies laterales de la lengua, suelo de la boca y paladar blando. El paladar duro y las encías solo se afectan en los casos más graves (24, 50, 51).

En 1998 Sonis y cols desarrollaron una hipótesis acerca de la etiopatogenia de la mucositis, a la que se considera un proceso biológico complejo que tiene lugar en cuatro fases, una fase de iniciación o fase inflamatoria / vascular, una fase epitelial, una fase ulcerativa / bacteriológica y una fase de curación. Cada fase es independiente y tiene lugar como consecuencia de una serie de acciones mediadas por citoquinas, por el efecto directo del quimioterápico sobre el epitelio, por la flora oral y por el estado general del paciente (52). La primera fase comienza tras la administración de la quimioterapia, produciéndose la liberación de citoquinas desde el epitelio. La segunda fase o fase epitelial tiene lugar a los 4-5 días de la administración del agente citotóxico. Se considera que el eritema que se produce está causado por una combinación del aumento de la vascularidad y la reducción del grosor del epitelio. Los quimioterápicos que afectan a la síntesis del ADN parecen tener un mayor impacto sobre las células del epitelio oral basal, de modo que se produce una reducción en el recambio celular, atrofia y ulceración. La fase ulcerativa / bacteriológica es la más sintomática y compleja, ya que es el momento en el cual la mucositis tiene mayor repercusión sobre el paciente. Se suele producir alrededor de una semana después de la administración del fármaco quimioterápico. Un hallazgo común en esta fase es la colonización bacteriana de la ulceración mucosa, lo que puede provocar infecciones secundarias o incluso sistémicas. Por último tiene lugar la fase de

curación, en la cual se produce la renovación de la proliferación y diferenciación epitelial, la normalización de los recuentos periféricos de los leucocitos y el restablecimiento de la flora microbiana local (52).

El grupo de estudio de mucositis de la *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) señala que la mucositis se desarrolla en un porcentaje que oscila entre el 20 y el 40% de los pacientes que reciben quimioterapia convencional, en el 80% de los pacientes que reciben dosis altas de quimioterapia como acondicionamiento para trasplante de médula ósea, y en casi el 100% de los pacientes que reciben radioterapia en cabeza y cuello (53-56). Estos datos se asemejan a los publicados por Epstein y cols, que concluyeron que un 30-75% de los pacientes tratados con quimioterapia sufren mucositis oral (57). Si se analizan estudios por separado (Tabla 3), se observa que en pacientes adultos la prevalencia de mucositis oscila entre un 22 y un 36% (21, 24, 41) siendo superior en niños (27, 45). En cánceres hematológicos se observa una variabilidad mayor, con prevalencias que oscilan entre el 10% encontrados en población brasileña (58) y el 24% encontrado en una muestra de 50 pacientes en México (59).

#### ***e. Otras alteraciones***

Existen otras alteraciones consecuencia de la quimioterapia que han sido menos analizadas, que afectan tanto a estructuras de la boca como a funciones orales.

Las **alteraciones en los labios**, principalmente la sequedad, se estudian a menudo asociadas a otras complicaciones como la xerostomía. En un estudio sobre 50 pacientes con leucemia, Ramírez y cols encuentran que un 66% de los mismos sufrieron queilitis exfoliativas, que en algunos casos se asociaron además a lesiones por herpes simple (59). Otros autores encuentran una prevalencia menor, de alrededor del 40% en pacientes con cáncer de mama, pulmón o gastrointestinal (19) y de alrededor del 30%, en pacientes con cánceres hematológicos (58, 60) y en pacientes pediátricos (45).

Las **alteraciones funcionales** incluyen las dificultades al hablar y la disfagia, entre otras. Las primeras fueron estudiadas por Sweeney y cols al analizar los problemas asociados a la xerostomía de pacientes tratados con quimioterapia por cáncer terminal. Encontraron que aproximadamente un 66% de los 70 pacientes sufrían alteraciones en el habla, asociándose en muchos de los casos a alteraciones al tragar, y afectando de forma notable a la calidad de vida de los pacientes (16). La disfagia se define como dificultad al tragar, ya sean alimentos sólidos o líquidos. Es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes tratados por radioterapia



para tumores de cabeza y/o cuello, pero también puede aparecer como consecuencia de la quimioterapia. A pesar de no ser demasiado frecuente, el estudio de Mercadante y cols la encuentra en un 15% de sus pacientes (41), Andersson y cols en tan sólo el 7% (60) y Amézaga y cols en el 16,6% (29), es un efecto colateral muy limitante, ya que afecta directamente a la capacidad de alimentarse y tiene serias consecuencias para la calidad de vida del paciente (41).

Respecto a las **infecciones**, se considera que durante la quimioterapia se produce una variación de la composición de la flora bacteriana de la boca de los pacientes, ocasionándose una alteración del equilibrio bacteriano habitual (disbiosis). Se ha descrito que existe una mayor predisposición de los pacientes tratados con quimioterapia para sufrir infecciones de carácter fúngico, desarrollándose candidiasis habitualmente de tipo pseudomembranoso o eritematoso (61). Esto ocurre de manera aún más habitual en pacientes con cánceres terminales y especialmente en aquellos que llevan prótesis dentales mal adaptadas (25).

### **2.2.2 Prevalencia global de efectos secundarios de la quimioterapia a nivel oral**

Una de las mayores limitaciones a la hora de estudiar los efectos globales de la quimioterapia a nivel oral es la falta de uniformidad entre los diferentes estudios. En la mayoría de los casos, los estudios incluyen el análisis de un efecto secundario de manera individual (por ejemplo la xerostomía, la mucositis o la disgeusia), siendo testimoniales los que analizan los efectos secundarios de manera global. Del mismo modo, cada uno de los estudios escogen unos efectos adversos diferentes y los métodos de medición tampoco están estandarizados. Además, aquellos que los estudian de manera global se suelen centrar en un tipo de cáncer en particular, bien sean tumores hematológicos, tumores sólidos o bien en poblaciones específicas, como por ejemplo pacientes pediátricos, pacientes ancianos o pacientes terminales.

Por tanto, la prevalencia global de los efectos adversos de la quimioterapia a nivel oral presenta un amplio rango estimado, de entre un 31 y un 93% (21, 45). Como se ha explicado, esta gran variabilidad se debe a múltiples factores, entre los que destacan las diferencias en las poblaciones estudiadas, los tratamientos de quimioterapia analizados, el momento en el que el paciente es explorado respecto a la infusión del fármaco, la falta de consenso en cuanto a los métodos de evaluación, la falta de datos de los casos más leves y la ausencia de cálculo de tamaño muestral en la mayoría de los estudios (62, 63).

En pacientes con cánceres hematológicos, Gomes y cols hallaron efectos colaterales de la quimioterapia en un 45,6% de los 79 pacientes, apareciendo con mayor frecuencia la sequedad labial (12,6%), la mucositis post-quimioterapia (10,1%), las petequias (8,9%) y la candidiasis (7,6%) (58). Andersson y cols encontraron que el 64% de los 16 pacientes adultos incluidos en su estudio sufrieron efectos secundarios a nivel oral, siendo la presencia de úlceras en mucosas yugales (64%) , la sequedad labial (25%) y la xerostomía (21%) las complicaciones más frecuentes (60). Por su parte, Ramírez y cols concluyeron que un 76% de sus 50 pacientes de entre 15 y 85 años sufrieron complicaciones orales, siendo de nuevo las más frecuentes la mucositis (24%), las alteraciones labiales (66%) y la xerostomía (24%) (59).

En pacientes adultos con tumores sólidos, los diferentes estudios encuentran una prevalencia total de efectos secundarios entre 31 y 86 % (21, 64). Uno de los primeros estudios realizados sobre los efectos secundarios a nivel oral concluyó que un 31,2% de los 80 pacientes tratados con quimioterapia sufrieron efectos secundarios de algún tipo, siendo la aparición de ulceraciones la complicación más frecuente (21). Una prevalencia superior se encontró en el estudio de El Osta y cols en 46 pacientes libaneses mayores de 65 años, en el

que determinaron que un 58,7% de sus pacientes tratados con quimioterapia para tumores sólidos o hematológicos sufrieron lesiones orales (11). Sin embargo, estudios recientes han encontrado una prevalencia de efectos secundarios a nivel oral de la quimioterapia del 86,1%, en un estudio desarrollado sobre 375 pacientes en Arabia Saudí (64).

En población pediátrica con tumores sólidos, la prevalencia de efectos secundarios aumenta hasta un 93%. En este caso, los autores encontraron una menor presencia de boca seca (4,7%) frente a una mayor prevalencia de mucositis (65,1%), alteraciones labiales (34,9%) y dolor (30,2%) (45).

En el caso de pacientes terminales, los porcentajes de afectación encontrados son mayores; Sweeney y cols encuentran que en un grupo de 70 pacientes con cánceres terminales y xerostomía, un 65% sufrían algún otro efecto secundario a nivel oral, siendo los más comunes la presencia de molestias al hablar (46%), al tragar (36%) y alteraciones en el gusto (40%) (16). En una muestra más amplia, de 197 individuos, Jobbings y cols encontraron que el 89% de los pacientes sufrieron algún tipo de efecto secundario oral, siendo de nuevo la xerostomía (77%), la disgeusia (37%), y las alteraciones al tragar (35%) y al hablar (33%) las más frecuentes (25).

Autores	Año	País	N	Edad	Tipo de cáncer	Prevalencia dolor	Prevalencia disgeusia	Prevalencia xerostomía	Prevalencia mucositis
Sonis y cols (21)	1978	Australia	80	> 18 años	Tumores sólidos y cánceres hematológicos	6%		12%	36%
Lockhart y cols (24)	1981	EEUU	82	-	Tumores sólidos	30%	37%		22%
Jobbins y cols (25)	1988	Reino Unido	197	34 - 91 años	Cánceres terminales	33%	37%	77%	
Fayle y cols (45)	1991	Reino Unido	43	2 - 15 años	Tumores sólidos y cánceres hematológicos			5%	65%
Portenoy y cols (22)	1994	EEUU	243	23 – 86 años	Tumores de mama, próstata, colon, ovario	12%	35%	54%	
Ramírez y cols (59)	1996	México	50	15 -85 años	Cánceres hematológicos			44%	24%
McGuire y cols (20)	1998	EEUU	18	21 – 67 años	Cánceres hematológicos	67%			
Levy – Polack y cols (43)	1998	Argentina	96	1 - 16 años	Leucemia			11%	26
Oneschuck y cols (18)	2000	EEUU	99	-	Cánceres avanzados	16%		88%	
Öhrn y cols (65)	2001	Suecia	23	18 -72 años	Cánceres hematológicos				20%
El Housseiny y cols (27)	2007	Egipto	150	< 12 años	Tumores sólidos y cánceres hematológicos	58%		57%	53%
Oliveira y cols (58)	2007	Brasil	28	2 - 13 años	Leucemia			3%	7%
Jensen y cols (42)	2008	Dinamarca	46	> 18 años	Tumor de mama			49%	
Jensen y cols (23)	2008	Dinamarca	45	<35 años	Tumor de mama	31%	55%		
Bernhardson y cols (32)	2008	Suecia	518	> 18 años	Tumores sólidos		75%		
Zabernigg y cols (38)	2010	Austria	197	31 – 85 años	Tumores de pulmón, colorrecto y páncreas		70%		
Speck y cols (30)	2013	EEUU	25	24 – 60 años	Tumor de mama		44%		
Konwinska y cols (63)	2014	Polonia	82	> 18 años	Tumor de pulmón				14%
Mercadante y cols (41)	2015	Italia	694	> 18 años	Tumores sólidos			41%	22%
Wagland y cols (26)	2016	Reino Unido	363	> 18 años	Tumores sólidos	46%	69%		
Ponticelli y cols (66)	2017	Italia	289	18 - 80 años	Tumores sólidos y cánceres hematológicos		64%		
Hsu y cols (9)	2017	Taiwán	94	> 15 años	Tumores ginecológicos		45%		5%
Çakmak y cols (19)	2018	Turquía	147	30 – 80 años	Tumor de mama, pulmón y gastrointestinal	5%	52%	53%	52%
Amézaga y cols (29)	2018	España	150	> 18 años	Tumores sólidos y cánceres hematológicos		76%	64%	
El Osta y cols (11)	2018	El Líbano	46	> 65 años	Tumores sólidos y cánceres hematológicos		54%	76%	
Nies y cols (67)	2018	Malasia	36	34 – 71 años	Tumor de mama		19%		
Yenugadhati y cols (64)	2018	Arabia Saudí	283	> 18 años	Tumores sólidos y cánceres hematológicos			67%	
Gomes y cols (58)	2018	Brasil	79	14 – 78 años	Cánceres hematológicos				10%

Tabla 3. Prevalencia de efectos secundarios. (Cols: Colaboradores; EEUU: Estados Unidos).

### 2.2.3 Diagnóstico de alteraciones orales secundarias a la quimioterapia

Uno de los principales problemas a la hora de estudiar los efectos secundarios de la quimioterapia es la falta de uniformidad en el diagnóstico de las diferentes patologías. Además, en la mayoría de los casos, los estadios más leves de los efectos secundarios pasan desapercibidos para los profesionales, ya que el paciente no los refiere o no sabe que sea preguntado por ello expresamente (32).

En numerosas ocasiones se utilizan escalas como la escala visual analógica (EVA) o escalas tipo Likert para que el paciente pueda valorar la intensidad de efectos secundarios de carácter subjetivo, tales como dolor o sensación de boca seca (18). Del mismo modo, el uso de cuestionarios ha sido avalado para valorar el estado bucal del paciente o determinados síntomas (32, 60, 68).

En el caso de la **disgeusia**, existen diferentes métodos para su diagnóstico. Uno de los más sencillos son los cuestionarios, que permiten analizar un gran número de pacientes con un coste relativamente económico (66). Al no existir un cuestionario validado a nivel internacional para el diagnóstico de las alteraciones del gusto, en la mayoría de los casos los estudios realizan sus propios cuestionarios, basándose en la literatura previa y en la experiencia clínica. Otra opción es el uso de tiras con sabores o soluciones con sabores amargo, ácido, dulce y salado. Existen otras técnicas más complejas como por ejemplo la electrogustometría, que, mediante la aplicación de una corriente eléctrica en la lengua sirve para evaluar si el paciente ha perdido la capacidad gustativa. El problema de esta técnica es que sólo diagnostica la presencia o ausencia de capacidad para saborear y no sirve para valorar los diferentes sabores (69).

Con respecto a la **xerostomía**, siendo una sensación subjetiva, se mide bien con escalas o bien con cuestionarios validados. Sin embargo, en algunas ocasiones la sensación de boca seca se acompaña de una disminución real en la cantidad de saliva en boca, es decir la xerostomía coexiste con la hiposialia (40). La hiposialia es la disminución de manera objetiva de la cantidad de saliva en boca y existen diversas maneras de medirla, desde la utilización de tiras de Schirmer hasta la utilización de recipientes en los que el paciente deposita la saliva que va acumulando durante un tiempo determinado (68).

El diagnóstico de la **mucositis** se basa principalmente en las manifestaciones clínicas, y este hecho ha provocado que uno de los principales obstáculos para su investigación haya sido la ausencia de un sistema consensuado para medirla apropiadamente. Existen numerosas escalas de valoración de la mucositis, siendo las más utilizadas las de la OMS (Organización

Mundial de la Salud) y la del NCI (National Cancer Institute) de Estados Unidos. La escala de la OMS, descrita en 1979, define el estado de las lesiones en función de la severidad de las mismas, estableciendo grados del 0 al 4 (Tabla 4) (70, 71).

Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Normalidad	Eritema Mucosa enrojecida No dolor Voz normal	Eritema generalizado Úlceras poco extensas Dolor ligero Deglución de sólidos	Úlceras extensas Encías edematosas Saliva espesa Deglución de líquidos Dolor Dificultad hablar	Úlceras muy extensas Encías sangrantes No saliva Imposible deglutir Soporte enteral o parenteral Dolor muy intenso

Tabla 4. Escala de la OMS (70).

Por otro lado, la escala del NCI fue presentada en 1998 y es una actualización de los “*common toxicity criteria*” (CTC). En esta escala se diferencia la mucositis debida a la radiación, a la quimioterapia y la derivada del acondicionamiento para el trasplante de médula ósea (Tabla 5). Además, señala las diferentes localizaciones que pueden verse afectadas: cavidad oral, faringe, laringe, tráquea, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y ano (71, 72)

Tipo de terapia	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Quimioterapia	Normal	No dolor, con úlceras o eritema Dolor leve, sin lesiones	Dolor Eritema Úlceras Puede tragar	Dolor Eritema Edema / úlceras Hidratación intravenosa	Ulceración severa Nutrición parenteral Intubación profiláctica
Radioterapia	Normal	Eritema mucoso	Lesiones pseudomembranosas irregulares, 1,5cm diámetro, no contiguas	Lesiones pseudomembranosas confluyentes, >1,5cm diámetro.	Necrosis o ulceraciones profundas Sangrado por traumas menores o abrasiones
Trasplante médula ósea	Normal	No dolor, con úlceras o eritema Dolor leve, sin lesiones	Dolor Eritema Úlceras Puede tragar	Dolor Eritema Edema / úlceras Hidratación intravenosa	Ulceraciones severas Intubación profiláctica Riesgo de pulmonía por aspiración.

Tabla 5. Escala del NCI (72)

#### **2.2.4 Indicadores de riesgo**

La cavidad oral es muy susceptible a los efectos directos e indirectos de la quimioterapia. Las alteraciones directas se producen por una reducción de la capacidad de renovación del epitelio, produciéndose atrofia de la mucosa, rotura de las fibras de colágeno o incluso ulceraciones. Las alteraciones indirectas ocurren como consecuencia de la mielosupresión que provoca la quimioterapia (12, 24).

Los efectos secundarios de la quimioterapia en la cavidad oral se han asociado tanto a indicadores relacionados con el tratamiento en sí, tales como tipo de fármacos o asociación a radioterapia, como a indicadores relacionados con el paciente, como el tipo de tumor, la edad, el sexo, la presencia de un cáncer previo, el estado bucodental previo y la higiene oral (21).

##### ***a. Indicadores demográficos***

###### **▪ Sexo**

El sexo se ha considerado un indicador de riesgo en el desarrollo de diversos efectos secundarios a nivel oral, aunque la mayoría de los estudios no evalúan de manera global, sino que se centran en alteraciones específicas. Por ejemplo, en relación a la mucositis, una revisión sistemática de seis ensayos clínicos con 731 pacientes concluyó que las mujeres experimentaban una mayor prevalencia de mucositis (63% vs 52%;  $p=0.002$ ) y que tenían el doble de posibilidades de desarrollar mucositis oral severa (grados 3 ó 4) (73). Respecto a la influencia del sexo en alteraciones del gusto y el olfato, los resultados son variables. Wickham y cols no encuentran diferencias entre hombres y mujeres en un estudio sobre 284 pacientes (35), al contrario que Bernhardsson y cols y Ponticelli y cols, que encuentran mayores complicaciones en mujeres (32, 66).

###### **▪ Edad**

Se considera que los pacientes jóvenes presentan mayores complicaciones, probablemente por la mayor velocidad de la tasa de recambio celular. Analizando las alteraciones orales de manera global, Sonis y cols, en pacientes con todo tipo de tumores, encuentran mayor prevalencia de complicaciones en pacientes menores de 40 años que en mayores, de un 70% frente a un 24% (21). Sin embargo, Ramírez y cols, en el caso de pacientes con cánceres hematológicos, no encuentran diferencias significativas (59). Respecto a las

alteraciones del gusto y del olfato, Bernhardsson y cols encuentran mayor prevalencia en pacientes jóvenes, aunque consideran que puede deberse a que los pacientes más ancianos ya podrían haber sufrido una disminución de las capacidades gustativas y olfativas por causas biológicas, por lo que la percepción de los cambios sería menor (32, 38).

#### ***b. Indicadores relacionados con el cáncer***

##### **▪ Tipo de tumor**

Respecto al tipo de tumor, los resultados son de nuevo contradictorios. En el estudio de Sonis y cols tan sólo un 11% de las pacientes con cáncer de mama sufrieron complicaciones globales a nivel oral, frente a un 66% de los pacientes con linfoma de Hodgkin y el 100% de los pacientes tratados por leucemia (21).

Analizando efectos secundarios específicos, en el caso de las alteraciones del gusto y el olfato Bernhardsson y cols constataron que un 83% de las pacientes con cáncer de mama sufrían complicaciones, frente a un 77% de pacientes con otros cánceres ginecológicos y un 66% de pacientes con cánceres gastrointestinales (32). En el caso de la relación entre tipo de tumor y sensación de boca seca, Oneschuk y cols no encuentran diferencias estadísticamente significativas (18).

##### **▪ Tratamiento de quimioterapia**

En relación a indicadores de riesgo asociados al tratamiento, se considera que tanto la dosis como la frecuencia de administración son indicadores de riesgo importantes asociados al desarrollo de estomatotoxicidad.

Así mismo, es indicador de riesgo el propio fármaco, ya que la gran mayoría tienen potencial para producir daños en las mucosas. Entre estos destacan los agentes alquilantes, las antraciclinas, los antimetabolitos, los alcaloides de la vinca y los taxanos (74). En el caso de alteraciones del sabor, Zabernigg y cols encontraron pacientes tratados con irinotecán referían una mayor prevalencia de alteraciones del gusto, mientras que los pacientes tratados con gemcitabina mostraban una prevalencia significativamente menor (38). Esto concuerda con otros estudios, que señalan que algunos fármacos como la gemcitabina, se relacionan con una menor prevalencia de efectos secundarios (32). Las nuevas terapias contra el cáncer parecen



desarrollar menos efectos secundarios a nivel oral, aunque se considera que esto pueda deberse a que se en muchos casos estos efectos colaterales no se notifican (75).

### ***c. Indicadores relacionados con la salud oral***

Diversos estudios consideran que un mal estado de salud oral es un indicador de riesgo para la aparición de efectos secundarios de la cavidad oral, por lo que todos los pacientes que vayan a ser tratados para un proceso maligno deberían acudir a una revisión dental (21, 43, 76, 77). La odontología preventiva, la planificación cuidadosa del tratamiento y la realización de intervenciones mínimamente invasivas son esenciales para minimizar las complicaciones orales (78). Especialmente aquellos pacientes que presenten caries o enfermedades periodontales, deberían ser tratados antes de comenzar el tratamiento oncológico, para prevenir infecciones secundarias y otras complicaciones orales (60, 76, 79).

Se ha observado que los pacientes con bajos niveles de placa bacteriana o inflamación gingival debido a una correcta higiene oral, tienen menor predisposición a desarrollar efectos directos o indirectos de la quimioterapia (63, 80). Del mismo modo, algunos autores han sugerido que los cambios en la composición de la flora bacteriana debidos a la quimioterapia puede afectar la severidad de los efectos secundarios (14, 81), de modo que si se disminuye la carga bacteriana antes de comenzar la terapia contra el cáncer, también disminuirán las alteraciones secundarias a la misma (13). Diversos estudios han evaluado la relación en pacientes con cáncer y enfermedades periodontales, con un aumento de bacterias gram negativas (*Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, y *Enteric bacilli*) y de bacterias gram positivas (*Staphylococcus* y *Streptococcus*) durante el tratamiento con quimioterapia, lo que se asocia a la neutropenia secundaria al mismo (14, 82-84). Hoy en día, se considera que llevar a cabo un protocolo de higiene oral, con cepillado diario, uso de cepillos interproximales o seda dental y el uso de colutorios puede servir de ayuda para prevenir la aparición y severidad de la mucositis (53).

Respecto a la caries, algunos autores han descrito un aumento de la incidencia en niños tratados con quimioterapia, aunque los resultados son controvertidos. Se considera que los tratamientos antineoplásicos provocan una disminución en el ratio calcio-fósforo en niños, y modifica los niveles de estos elementos en los dientes, por lo que estos pacientes presentan una mayor predisposición a sufrir caries al terminar con el tratamiento del cáncer (85).

En relación a las enfermedades periodontales, estudios recientes han demostrado que, en el curso de los tratamientos de quimioterapia, se producen un aumento en los índices de placa, de sangrado y gingival y en los valores de profundidad de sondaje (23, 86, 87). De momento no existen estudios que analicen si la variación de estos índices influye en la aparición de efectos secundarios a nivel oral.

García y cols realizaron un estudio en ratas para valorar la relación entre la quimioterapia con 5 – fluorouracilo (5 – FU) y la periodontitis. Concluyeron que si bien el 5 – FU no afectaba a nivel periodontal a las ratas en las que no se había inducido la enfermedad, si que lo hacía en las que se habían colocado ligaduras para provocarla, ya que se produjo mayor pérdida de hueso (88).

Djuric y cols evaluaron el índice gingival, índice de placa, profundidad de sondaje y sangrado al sondaje en 28 pacientes tratados con 5-FU más leucovorin, justo antes de iniciar la quimioterapia y de nuevo a los 14 días. Sus resultados mostraron que todos los índices aumentaron a los 14 días de la infusión de quimioterapia, aunque sólo el aumento del índice gingival era estadísticamente significativo ( $p=0,035$ ) (86). Jensen y cols realizaron un estudio longitudinal sobre un grupo de pacientes con cáncer de mama que habían recibido quimioterapia. Sus resultados mostraron que tras recibir seis ciclos de quimioterapia su índice de placa y su índice gingival habían aumentado de manera estadísticamente significativa, volviendo a sus niveles previos a la quimioterapia en las revisiones a 6 meses y un año tras la finalización del tratamiento (23). Mazzeo y cols encontraron resultados similares en pacientes con cáncer de colon, con los índices de placa y de sangrado gingival aumentando durante la quimioterapia y recuperándose después. Sin embargo la profundidad de sondaje no se revirtió al terminar el tratamiento oncológico (87).

Para realizar un correcto diagnóstico tanto de la caries como de la enfermedad periodontal es adecuado contar con un sillón dental con luz y con el instrumental necesario para hacer la exploración oral. Sin embargo esto no siempre es factible en un medio hospitalario, por lo que se ha extendido el uso de cuestionarios para evaluar este tipo de parámetros en condiciones no propicias. Los cuestionarios han demostrado ser una herramienta fiable, sencilla de utilizar y barata, que permiten realizar diagnósticos de problemas orales (32, 60, 68).

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La quimioterapia es uno de los tratamientos oncológicos más utilizados hoy en día. Sin embargo, por sus características intrínsecas, afecta tanto a células tumorales como a células sanas con una alta tasa de recambio celular, como las células de la mucosa oral. Los efectos secundarios de la quimioterapia a nivel oral pueden afectar tanto al estado físico del paciente, produciendo dolor y dificultando la alimentación y el habla, como a su estado anímico, provocando incluso ansiedad o depresión. Es por tanto imprescindible conocer la prevalencia global de estos efectos secundarios, así como aquellos indicadores de riesgo para tratar de prevenirlos y minimizar sus efectos.

Existen múltiples estudios que analizan los efectos secundarios de la quimioterapia a nivel oral, aunque en la mayoría de los casos se limitan a un efecto secundario específico, como la xerostomía, la mucositis o la disgeusia, siendo escasos los que analizan todos los efectos secundarios de manera global y con un tamaño muestral adecuado para obtener resultados pertinentes. Esto puede ser debido a que el paciente oncológico presenta una serie de particularidades que limitan su voluntad de participación en este tipo de estudios, y quizá por ello contar con un número adecuado resulta difícil. Es importante resaltar que en nuestro país no existe ningún estudio suficientemente representativo que determine los efectos orales de la quimioterapia.

Por otro lado, se han establecido una serie de indicadores de riesgo para la aparición de dichos efectos secundarios de la quimioterapia, relacionados tanto con el tratamiento como con las características del propio paciente, tales como el sexo, la edad, el estado de salud oral, el tipo de cáncer, etc. Sin embargo, la mayoría de estudios habla de estos indicadores de riesgo asociándolo a efectos secundarios específicos, no de manera global y con resultados contradictorios.

#### **4. OBJETIVOS**

##### **Objetivo primario**

- Determinar la prevalencia de efectos secundarios de la quimioterapia a nivel oral, valorado de manera objetiva mediante una exploración de la cavidad oral por parte del profesional.

##### **Objetivos secundarios**

- Determinar la prevalencia de efectos secundarios de la quimioterapia a nivel oral, valorados de manera subjetiva por el paciente.
- Determinar la intensidad de los efectos secundarios de la quimioterapia a nivel oral valorados de manera subjetiva por el paciente.
- Valorar la asociación entre la prevalencia de alteraciones orales tanto objetivas como subjetivas con indicadores demográficos.
- Valorar la asociación entre la prevalencia de alteraciones orales tanto objetivas como subjetivas con indicadores relacionados con el cáncer.
- Valorar la asociación entre la prevalencia de alteraciones orales tanto objetivas como subjetivas con indicadores relacionados con la salud oral.

## **5. HIPÓTESIS**

La prevalencia de las alteraciones orales secundarias asociada a la quimioterapia es elevada y está relacionada con una serie de indicadores, asociados tanto al paciente (demográficos, estado de salud oral) como al tratamiento.

## **II. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **1. PUBLICACIÓN**

El presente estudio ha sido publicado en la revista *Journal of Supportive Care in Cancer* (Anexo 1) con la siguiente referencia:

García-Chías B, Figuro E, Castelo-Fernández B, Cebrián Carretero JL., Cerero-Lapiedra R. Prevalence of oral side effects of chemotherapy and its relationship with periodontal risk: a cross sectional study. 2019. Support Care Cancer. (89).



## **2. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio transversal, con protocolo aceptado por la Comisión de Investigación del Hospital Universitario La Paz en julio de 2016 (Anexo 2) y por el Comité Ético del Hospital Universitario La Paz, con el código HULP PI-2485, en septiembre de 2016 (Anexo 3). Los pacientes participaron de manera voluntaria, tras firmar un consentimiento informado (Anexo 4). Todos los datos se analizaron respetando la privacidad del individuo.

### **3. POBLACIÓN DE REFERENCIA Y DE ESTUDIO**

- a. *Población de referencia*: pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia.
- b. *Población de estudio*: pacientes con cáncer del Hospital de Día del Servicio de Oncología y Hematología del Hospital Universitario de La Paz, que estuvieran en tratamiento con quimioterapia por vía intravenosa.

#### **3.1 Procedimiento de muestreo y criterios de inclusión y exclusión**

Se seleccionaron pacientes de manera consecutiva en el Hospital de Día del Servicio de Oncología del Hospital Universitario La Paz (Madrid), entre octubre de 2016 y junio de 2017, con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

##### *a. Criterios de inclusión*

- Pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia por vía intravenosa para tumores sólidos o cánceres hematológicos y que estén recibiendo el ciclo correspondiente de quimioterapia en el momento de participación en el estudio.
- Pacientes que hayan recibido al menos un ciclo de quimioterapia.
- Pacientes mayores de 18 años.

##### *b. Criterios de exclusión*

- Pacientes que hayan recibido previamente radioterapia de cabeza y/o cuello.
- Pacientes con otras patologías de la mucosa oral (como liquen plano, leucoplasia o aftas orales).

#### **3.2 Cálculo del tamaño muestral**

La prevalencia de efectos secundarios reportados por el profesional de la quimioterapia se ha estimado entre el 31 y el 93% (21, 45). Considerando una población infinita y con un intervalo de confianza del 95%, una precisión absoluta del 5% y asumiendo que el 40% de los pacientes sufrirían efectos secundarios (15), el tamaño muestral estimado para este estudio fue de 369 pacientes.

#### 4. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

La recogida de datos se realizó en el Hospital de Día del Servicio de Oncología del Hospital Universitario La Paz (Madrid). La recogida de datos y las exploraciones fueron realizadas todas por un solo examinador, entrenado y calibrado (BGC). Todos los procedimientos se llevaron a cabo mientras el paciente estaba recibiendo la infusión de quimioterapia.

El cuaderno de recogida de datos incluyó los siguientes apartados (Anexo 5):

- a. *Cuestionario de salud general*: el examinador realizó un cuestionario al paciente para conocer datos demográficos y el estado de salud general (Tabla 6).

<b>Fecha de nacimiento</b>	
<b>Sexo (M/H)</b>	
<b>Uso de tabaco</b>	1. Sí 2. No 3. Ex fumador (número de meses sin fumar)
<b>Patología sistémica previa al cáncer</b>	
<b>Medicación previa</b>	

Tabla 6. Cuestionario de salud general.

- b. *Cuestionario de salud bucodental*: se incluyeron las variables relacionadas con la higiene oral, como el tiempo transcurrido desde la última revisión bucodental, el hábito de cepillado diario, el uso de seda dental, cepillos interproximales y colutorios y el uso de prótesis removibles (Tabla 7), así como el riesgo de enfermedades periodontales, para el cual utilizó el Test de Salud Gingival de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA) (90). Este test, que ha sido validado en población española, consta de 21 preguntas de respuesta múltiple que incluyen información acerca de datos demográficos, alteraciones dentales y de las encías, hábitos de higiene oral, hábitos saludables, antecedentes familiares y salud general (Tabla 8).

<b>Última visita al dentista</b>	1. < 6 meses 2. 6 meses – 1 año 3. 1 año – 2 años 4. 2 años – 5 años 5. > 5 años.
<b>Cepillado dental</b>	1. 3 veces al día 2. 2 veces al día 3. 1 vez al día 4. Menos de 1 vez al día
<b>Higiene oral</b>	1. Marca pasta dental 2. Uso de seda dental (sí/no) 3. Uso de cepillos interproximales (sí/no) 4. Uso de colutorio (sí/no) (marca)
<b>¿Lleva prótesis removable? (Sí/No)</b>	

Tabla 7. Cuestionario de salud bucodental

<b>Categoría</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Descripción</b>
1.1 Sexo: ¿es usted hombre o mujer?	1	Mujer
	2	Hombre
1.2 Edad: ¿qué edad tiene?	1	< 40 años
	2	40-65 años
	3	> 65 años
1.3 Estatus socioeconómico: ¿cuál es el nivel de ingresos de su familia?	0	Medio – alto.
	1	Medio.
	2	Medio – bajo.
2.1 ¿Le sangran las encías?	0	No
	1	No se
	2	Alguna vez
	3	Frecuentemente
2.2 ¿Se han retraído las encías o sus dientes parecen más largos?	0	No
	1	No se
	2	Alguna vez
	3	Frecuentemente
2.3 ¿Se le mueven los dientes?	0	No
	1	No se
	2	Alguna vez
	3	Frecuentemente
2.4 ¿Ha perdido recientemente algún diente?	1	No
	2	No se
	3	Sí
3.1 ¿Ha visitado al dentista en los últimos dos años?	1	Sí
	2	No lo se
	3	No
3.2 ¿Se cepilla los dientes regularmente?	0	3 veces/día
	1	2 veces/día
	2	Alguna vez
	3	Nunca
3.3 ¿Con qué frecuencia utiliza hilo de seda o cepillos interproximales?	0	Diariamente
	1	Semanalmente
	2	Alguna vez
	3	Nunca
4.1 ¿Tiene problemas de sobrepeso?	0	No
	1	No se
	2	Puede ser
	3	Sí
4.2 ¿Fuma?	0	No
	1	Fumador ocasional
	3	< 10 cigarros/día
	6	> 10 cigarros/día
4.3 ¿Tiene mucho estrés?	0	No
	1	Algo
	2	Alto estrés
	3	Muy alto estrés
4.4 ¿Qué cantidad de bebidas alcohólicas toma cada día?	0	Ninguna
	1	<2 vasos vino /cerveza
	2	>2 vasos vino /cerveza
5.1 Sus padres o hermanos, ¿han tenido enfermedad de las encías?	0	No
	1	No lo se
	3	Sí
5.2 ¿Sus padres o hermanos han perdido los dientes de forma temprana y tienen que llevar dientes postizos?	0	No
	1	No lo se
	3	Sí

	0	No
	1	No lo se
6.1 ¿Tiene diabetes?	2	Sí, pero bien controlada
	6	Sí, pero a veces descontrolada
	0	No
6.2 ¿Tiene osteoporosis?	1	No lo se
	2	Sí
	0	No
6.3 Antes de comenzar la quimioterapia, ¿sufría infecciones por herpes recurrentes, como las “calenturas” de los labios?	1	No lo se
	2	Sí
	0	No
6.4 ¿Tuvo herpes zóster antes de comenzar la quimioterapia?	1	No lo se
	2	Sí
	0	No
6.5 Antes de comenzar la quimioterapia, ¿tenía tendencia a tener infecciones, o a que sus defensas estuvieran bajas?	1	No lo se
	2	Sí

Tabla 8. Test de Salud Gingival de SEPA

c. *Información sobre el cáncer y el tratamiento:* se recogió información relativa al tipo y localización del tumor, al tipo de tratamiento recibido, a los fármacos de quimioterapias, al número de ciclos ya recibidos y previstos y a la existencia de tratamientos previos contra el cáncer de la historia clínica hospitalaria del paciente.

d. *Estado de la cavidad oral (variables objetivas):* para analizar el estado de la cavidad bucal se llevó a cabo una exploración bucodental siguiendo la guía desarrollada por Eilers y cols (91), que está específicamente diseñada para realizar valoración de la salud bucodental de los pacientes en medios hospitalarios y que ha sido previamente validada (60, 92). Incluye una evaluación del estado de la voz, de la capacidad para tragar, de los labios, lengua, saliva, mucosas orales, encías y dientes/prótesis (Tabla 9). En caso que el paciente fuera portador de una prótesis removible (convencional o sobre implantes), se quitó antes de realizar la exploración. Todas las exploraciones fueron realizadas por el mismo examinador, llevándose a cabo en el sillón donde el paciente recibía la quimioterapia en el Hospital de Día del Servicio de Oncología del Hospital Universitario La Paz, y utilizando como instrumental una linterna de mano y un depresor lingual.

Categoría	Puntuación	Descripción
Capacidad para tragar	1	Normal sin dificultad
	2	Dificultad al tragar
	3	Imposibilidad para tragar
Labios y comisuras	1	Normales: suaves, rosas e hidratados
	2	Secos, agrietados o inflamados
	3	Ulcerados o sangrantes
Lengua	1	Normal: firme, sin fisuras. Rosa y húmeda
	2	Lengua saburral, con pérdida papilar, aspecto brillante, rojiza o no, con sobreinfección por <i>Candida</i>
	3	Ulcerada, descamada o agrietada
Saliva	1	Normal: acuosa
	2	Escasa y viscosa
	3	Ausente
Membranas mucosas	1	Rosas e hidratadas
	2	Enrojecidas o edematosas, sin ulceraciones
	3	Ulceradas, con o sin sangrado
Encías	1	Rosas y firmes
	2	Edematosas, con o sin enrojecimiento
	3	Sangrado espontáneo o a la presión.
Dientes	1	Limpios, sin restos de comida
	2	Placa o cálculo en áreas localizadas (zonas interproximales)
	3	Placa o cálculo generalizado a lo largo de la encía.
Voz	1	Normal
	2	Profunda o carrasposa
	3	Dificultad o dolor al hablar

Tabla 9. Guía de exploración oral.

e. *Variables centradas en el paciente (variables subjetivas)*: por último, se solicitó a los pacientes evaluar su percepción de incomodidad mediante una escala visual analógica (EVA). Las preguntas incluyeron la presencia de algún tipo de dolor oral, cambios en el sabor de los alimentos o bebidas, boca seca, molestias al hablar y al comer (Tabla 10).

¿Desde el último ciclo de quimioterapia:

... Ha notado dolor en la boca?
... Ha notado cambios en el sabor de los alimentos/bebidas?
... Ha notado la boca seca?
... Ha notado molestias al hablar?
... Ha notado molestias al comer?

Tabla 10. Variables centradas en el paciente.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar el análisis estadístico se empleó como unidad de análisis el paciente.

### 5.1 Variables de estudio

#### a. Variable primaria

Existencia de efectos secundarios a la quimioterapia globales, medido de manera objetiva por el profesional mediante la guía de exploración bucodental desarrollada por Eilers y cols (91).

La variable primaria se evaluó valorando la presencia / ausencia de la alteraciones. Para transformar la variable en categórica se sumaron las puntuaciones individuales (1, 2 o 3) de cada una de las 8 categorías, de modo que aquellos pacientes que tuvieron una puntuación de 8 (es decir, presentaban un estado de “salud” en todas las categorías) fueron clasificados como ausencia de alteraciones orales. Todos aquellos cuya puntuación global fue superior a 8, se consideró que presentaban alteraciones orales.

#### b. Variables secundarias

- **Efectos secundarios a la quimioterapia específicos objetivos:** incluyendo cada una de las 8 categorías que forman parte de la guía de exploración bucodental. En todos los casos se analizaron como variables categóricas.
- **Efectos secundarios a la quimioterapia globales subjetivos:** se analizaron los efectos secundarios valorando la presencia/ausencia de los mismos. Para ello se sumaron las puntuaciones de cada una de los cinco efectos secundarios analizados, de modo que aquellos pacientes con puntuación 0 se categorizaron como ausencia de efectos secundarios y aquellos con puntuación mayor o igual a uno se clasificaron como presencia de efectos secundarios subjetivos. La intensidad de los efectos secundarios se analizó como variable cuantitativa
- **Efectos secundarios a la quimioterapia específicos subjetivos:** se analizaron el dolor, la disgeusia, la xerostomía, las molestias al hablar y las molestias al tragar. Las variables se analizaron tanto de manera cuantitativa, valorando la puntuación de cada una de ellas

para determinar su intensidad, como cualitativa para valorar la presencia/ausencia, estableciendo ausencia del efecto secundario cuando la puntuación expresada por el paciente era 0 y presencia cuando era igual o superior a 1.

- **Variables demográficas:** las variables demográficas incluyeron el sexo, la edad, el hábito tabáquico y las enfermedades sistémicas (Tabla 11).

Variables demográficas	
Cuantitativas	Unidades de medidas
Edad	años
Número de cigarros diarios	N
Categóricas	Categorías
Sexo	Hombre
	Mujer
Uso de tabaco	No fumador
	Ex fumador
	Fumador
Enfermedades sistémicas	Hipertensión
	Hipercolesterolemia
	Patología cardíaca
	Alteraciones psicológicas / psiquiátricas
	Alteraciones óseas
	Diabetes
	Alteraciones tiroideas
	Alteraciones gastrointestinales
	Enfermedades pulmonares
	Enfermedades autoinmunes / alergias
	Enfermedades hepáticas
	Alteraciones próstata
	Enfermedades renales
	Parkinson

Tabla 11. Variables demográficas.

- **Variables relacionadas con el cáncer:** Las variables relacionadas con el cáncer incluyeron el tipo de cáncer para el que el paciente estaba siendo tratado con quimioterapia, así como los tratamientos recibidos, el tipo de tratamiento de quimioterapia y el número de ciclos recibidos (Tabla 12). En el caso de los ciclos recibidos la variable se analizó tanto de manera cuantitativa como de manera categórica. Se clasificó a los pacientes en función del número de ciclos recibidos en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 o más.



Variables relacionadas con el cáncer	
<b>Cuantitativas</b>	<b>Unidades de medidas</b>
Número de ciclos recibidos	N
<b>Categorías</b>	<b>Categorías</b>
<b>Localización del cáncer</b>	Cáncer mama
	Cáncer colorrectal
	Cáncer pulmón
	Cáncer hepático
	Cáncer páncreas
	Cáncer gastrointestinal
	Cáncer útero
	Cáncer ovario
	Cáncer próstata
	Otros tumores
	Linfoma no Hodgkin
	Linfoma Hodgkin
	Leucemia linfocítica crónica
	Mieloma múltiple
<b>Tratamiento de quimioterapia</b>	Sí
	No
<b>Tratamiento con radioterapia</b>	Sí
	No
<b>Tratamiento con cirugía</b>	Pre quimioterapia
	Post quimioterapia
	No
<b>Cáncer previo</b>	Sí
	No
<b>Fármacos de quimioterapia</b>	Agente alquilante
	Alcaloide de vinca
	Alcaloide de vinca + agente alquilante
	Alcaloide de vinca + antimetabolito
	Análogo de platino
	Análogo de platino + alcaloide de vinca
	Análogo de platino + antimetabolito
	Análogo de platino + antimetabolito + inhibidor de la topoisomerasa I
	Análogo de platino + epipodofilotoxina
	Antimetabolitos
	Antraciclina + agente alquilante
	Antraciclina + agente alquilante + alcaloide de vinca
	Antraciclina + agente alquilante + antimetabolito
	Antraciclina + análogo de platino
	Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no clásico + alcaloide de vinca
	Antraciclina
	Inhibidor de la topoisomerasa I
	Inhibidor de la topoisomerasa I + antimetabolito
	Taxano
	Taxano + análogo de platino
	Taxano + antimetabolito
	Otras combinaciones de fármacos

Tabla 12. Variables relacionadas con el cáncer

- **Variables relacionadas con la salud oral:** las variables relacionadas con la higiene oral incluyeron el tiempo transcurrido desde la última revisión bucodental, el hábito de cepillado diario, el uso de seda dental, cepillos interproximales y colutorios y el uso de prótesis removibles (Tabla 13), así como el riesgo de enfermedades periodontales, para el cual utilizó el test validado de SEPA. Los resultados de cada una de las 21 categorías se sumaron y en función de la puntuación total se dividió al paciente en riesgo periodontal bajo (<12 puntos), moderado (12 a 23 puntos) y alto (>24 puntos).

Variables relacionadas con la salud oral	
Catógoricas	Catógorías
Última visita al dentista	< 6 meses
	6 meses - 1 año
	1 año - 2 años
	2 años - 5 años
	> 5 años
Cepillado diario	3 veces / día
	2 veces / día
	1 vez / día
	< 1 vez / día
Uso de seda dental	Sí
	No
Uso de cepillos interproximales	Sí
	No
Uso de colutorios orales	Sí
	No
Uso de prótesis removible superior	No
	Prótesis parcial removible
	Prótesis completa
Uso de prótesis removible superior	No
	Prótesis parcial removible
	Prótesis completa

Tabla 13. Variables relacionadas con la higiene oral.

## **5.2 Estadística descriptiva**

En primer lugar, se realizó la estadística descriptiva de todas las variables. En el caso de las variables cuantitativas se incluyó la media y la desviación estándar, mientras que en el caso de las variables cualitativas se valoró el recuento, la prevalencia y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

## **5.3 Estadística analítica**

Para realizar la estadística analítica se consideraron como posibles indicadores de riesgo aquellos relacionados con las variables demográficas, relacionadas con el cáncer y con el estado de salud oral.

En primer lugar, se comprobó la asociación de la variable de estudio primaria (prevalencia de efectos secundarios de la quimioterapia globales medidos de manera objetiva) con los posibles indicadores de riesgo. Para ello, se empleó el test de chi cuadrado en el caso de las variables cualitativas y test T - Student, para las variables cuantitativas.

Posteriormente se analizó cada una de las categorías específicas de las alteraciones orales objetivas de forma individual (categóricas con más de dos categorías), relacionando cada una de ellas con los citados indicadores mediante el test de chi cuadrado para las variables cualitativas y test ANOVA con correcciones de Bonferroni para las variables cuantitativas.

De manera similar se analizó la relación entre las alteraciones orales subjetivas (tanto globales como específicas) referidas por el paciente y los indicadores de riesgo, empleando para las variables cualitativas el test de chi cuadrado y para las variables cuantitativas el test T de Student. Para valorar la asociación entre la intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales con los indicadores demográficos, de cáncer y de salud oral se utilizaron los test T-Student, ANOVA y correlación de Pearson. Para determinar la asociación entre la intensidad de los efectos secundarios específicos y las variables demográficas, relacionadas con el cáncer y de salud oral se excluyeron a aquellos pacientes que habían referido no padecer el efecto secundario. Para los análisis se utilizaron los test T de Student y ANOVA y correlaciones de Pearson para las variables cuantitativas.

### **III. RESULTADOS**



## 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se evaluaron un total de 641 pacientes, de los cuales 272 fueron excluidos. Noventa y ocho no quisieron participar en el estudio, 82 habían recibido radioterapia en cabeza y / o cuello y 92 no eran capaces de colaborar o bien no hablaban castellano correctamente (Figura 2).

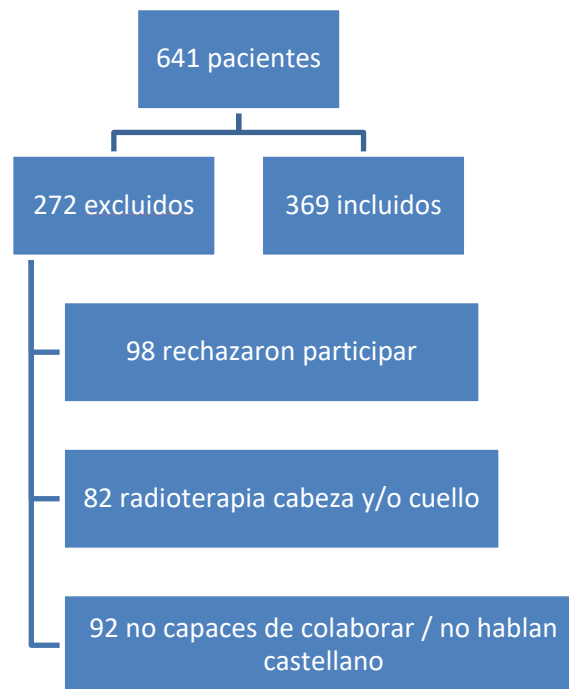


Figura 2. Participantes en el estudio.

### 1.1 Variables demográficas

De los 369 pacientes incluidos, un 39,02% eran hombres (N=144) y un 60,98% eran mujeres (N=225) (Figura 3), con una edad media de 61,03 años (Desviación estándar (DE) =13,13). La edad media de las mujeres participantes fue 59,27 años (DE=13,45) y de los hombres 63,78 años (DE=13,45).

Respecto al consumo de tabaco, el 36,9 % de los pacientes eran no fumadores (N=139), el 52,0% ex fumadores (N=192) y el 11,1% fumaban en el momento del estudio (N=41) (Figura 4). La media de cigarrillos diarios de los pacientes fumadores era de 10,86 (DE=6,48).

■ Hombres ■ Mujeres

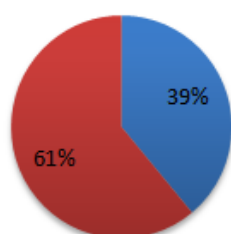


Figura 3. Distribución según el sexo.

■ No fumadores ■ Exfumadores ■ Fumadores

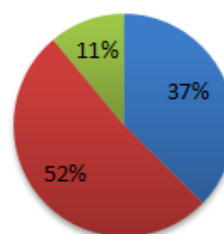


Figura 4. Distribución según el hábito tabáquico.

Las patologías sistémicas más frecuentes entre los participantes del estudio fueron hipertensión (26,0% de los pacientes), hipercolesterolemia (17,6%) y alteraciones cardíacas o de la coagulación (11,1%) (Tabla 14).

Enfermedades sistémicas	N	%
Hipertensión	96	26,00
Hipercolesterolemia	65	17,60
Patología cardíaca	41	11,10
Alteraciones psicológicas / psiquiátricas	38	10,30
Alteraciones óseas	37	10,00
Diabetes	35	9,50
Alteraciones tiroideas	29	7,90
Alteraciones gastrointestinales	17	4,60
Enfermedades pulmonares	16	4,30
Enfermedades autoinmunes / alergias	12	3,20
Enfermedades hepáticas	9	2,40
Alteraciones próstata	8	2,20
Enfermedades renales	4	1,10
Parkinson	2	0,50

Tabla 14. Enfermedades sistémicas.

## 1.2 Variables relacionadas con el cáncer

La mayoría de los participantes en el estudio estaban siendo tratados con quimioterapia por tumores sólidos (87%), mientras que un 13% de los pacientes sufrían cánceres hematológicos. Un 19,5% de los pacientes estaban siendo tratados de nuevo con quimioterapia tras haber sufrido metástasis o recidivas de su tumor primario.

Los tumores más comunes entre los participantes del estudio fueron el cáncer de mama (21,4%), cáncer colorrectal (17,9%) y cáncer de pulmón (17,3%). Entre los cánceres hematológicos destacan los linfomas tipo no Hodgkin (7,6%) y tipo Hodgkin (2,4%). En el grupo de otros tumores se incluyeron aquellos tumores sólidos poco frecuentes en el estudio, como sarcoma de corazón, cáncer de ojo, cáncer de vesícula, cáncer testicular o tumores metastásicos de origen desconocido, entre otros (Tabla 15).

Localización	N	%
Cáncer mama	79	21,4
Cáncer colorrectal	66	17,9
Cáncer pulmón	64	17,3
Cáncer hepático	19	5,1
Cáncer páncreas	17	4,6
Cáncer gastrointestinal	16	4,3
Cáncer útero	15	4,1
Cáncer ovario	14	3,8
Cáncer próstata	5	1,4
Otros tumores	27	7,31
Linfoma no Hodgkin	28	7,6
Linfoma Hodgkin	9	2,4
Leucemia linfocítica crónica	7	1,9
Mieloma múltiple	3	0,8

Tabla 15. Localización de los cánceres.

El 100 % de los participantes en el estudio estaba siendo sometido a quimioterapia por vía intravenosa. Además, un 22,8% de los pacientes habían recibido radioterapia en localizaciones diferentes de cabeza y / o cuello y un 51,8% ya había sido intervenido quirúrgicamente de su tumor primario. En relación a la quimioterapia, se describieron más de 70 combinaciones diferentes de fármacos, por lo que para su correcto estudio se dividieron por familias (Tabla 16).



Fármacos quimioterapia	N	%
Agente alquilante	12	3,3
Alcaloide de vinca	3	0,8
Alcaloide de vinca + agente alquilante	4	1,1
Alcaloide de vinca + antimetabolito	3	0,8
Análogo de platino	34	9,2
Análogo de platino + alcaloide de vinca	3	0,8
Análogo de platino + antimetabolito	42	11,4
Análogo de platino + antimetabolito + inhibidor de la topoisomerasa I	5	1,4
Análogo de platino + epipodofilotoxina	8	2,2
Antimetabolitos	35	9,5
Antraciclina + agente alquilante	30	8,1
Antraciclina + agente alquilante + alcaloide de vinca	18	4,9
Antraciclina + agente alquilante + antimetabolito	12	3,3
Antraciclina + análogo de platino	6	1,6
Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no clásico + alcaloide de vinca	9	2,4
Antraciclina	5	1,4
Inhibidor de la topoisomerasa I	11	3,0
Inhibidor de la topoisomerasa I + antimetabolito	25	6,8
Taxano	60	16,3
Taxano + análogo de platino	27	7,3
Taxano + antimetabolito	6	1,6
Otras combinaciones de fármacos	11	2,7

Tabla 16. Fármacos de quimioterapia.

El número de ciclos de quimioterapia que ya habían recibido los pacientes varió entre 1 y 164 ciclos, con una media de 6,09 (DE 10,73) (Tabla 17).

Número de ciclos	N
1	104
2	71
3	53
4	39
5	14
6	24
7	14
8	6
9	2
≥ 10	42

Tabla 17. Número de ciclos.

### 1.3 Variables relacionadas con la salud oral.

En relación con los hábitos de higiene bucodental, se analizó en primer lugar el tiempo desde la última revisión dental de los participantes. Más de un 50% refirió haber asistido al dentista en el último año, frente a un 13,8% que no había acudido en los últimos cinco años (Tabla 18).

Última revisión dental	N	%
< 6 meses	123	33,33
6 meses - 1 año	92	24,93
1 año - 2 años	70	18,97
2 años - 5 años	33	8,94
> 5 años	51	13,80

Tabla 18. Última revisión dental.

Respecto al cepillado dental, más del 80 % de los participantes refirió cepillarse tres veces al día (50,7%) o dos veces al día (33,1%). Un 12,6% se cepillaba una vez al día mientras que 10 pacientes (2,70%) no llevaban a cabo cepillado dental a diario (Figura 5).

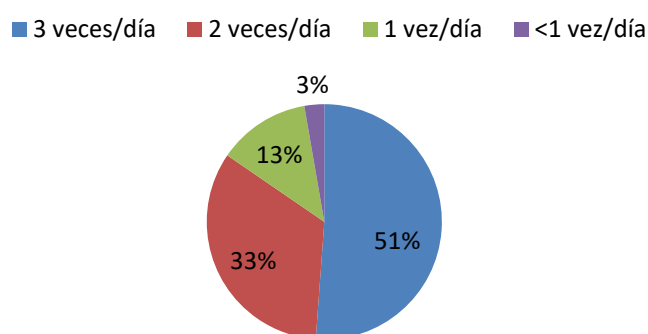


Figura 5. Distribución según el cepillado diario.

En relación al uso de medidas complementarias de higiene oral, un 15,2% de los pacientes refirió usar seda dental a diario y un 12,7% usar cepillos interproximales. Por otro lado, un 43,2% de los pacientes refirió usar colutorios de manera habitual.

La mayoría de los pacientes no era portador de prótesis removibles parciales o completas ni superior (72,6%) ni inferior (78%), mientras que 32 pacientes eran totalmente edéntulos y portadores de prótesis completa tanto superior como inferior (Tabla 19).

Prótesis dental		N	%
Prótesis superior	Sin prótesis	268	72,60
	Prótesis parcial removable	50	13,60
	Prótesis completa	51	13,80
Prótesis inferior	Sin prótesis	288	78,00
	Prótesis parcial removable	49	13,30
	Prótesis completa	32	8,70

Tabla 19. Uso de prótesis removibles.

Los resultados de cada una de las variables del test de SEPA del riesgo de enfermedades periodontales fueron los siguientes (Tabla 20).

Pregunta	Respuestas	N	%
Sexo: ¿es usted hombre o mujer?	Mujer	225	61,0%
	Hombre	144	39,0%
Edad: ¿qué edad tiene?	< 40 años	34	9,2%
	40-65 años	200	54,2%
	> 65 años	135	36,6%
Estatus socioeconómico: ¿cuál es el nivel de ingresos de su familia?	Medio - alto	114	30,9%
	Medio	231	62,6%
	Medio - bajo	24	6,5%
¿Le sangran las encías?	No	249	73,8%
	No lo sé	2	0,6%
	A veces	71	21,1%
	Frecuentemente	15	4,5%
¿Se han retraído las encías o sus dientes parecen más largos?	No	209	62,0%
	No lo sé	20	5,9%
	Sí	108	32,1%
¿Se le mueven los dientes?	No	276	81,9%
	No lo sé	11	3,3%
	Sí	50	14,8%
¿Ha perdido recientemente algún diente?	No	274	81,3%
	No lo sé	4	1,2%
	Sí	59	17,5%
¿Ha visitado al dentista en los últimos dos años?	Sí	285	77,2%
	No	84	22,8%
¿Se cepilla los dientes regularmente?	3 veces /día	187	50,7%
	2 veces /día	122	33,1%
	Alguna vez	59	16,0%
	Nunca	1	0,3%

¿Con qué frecuencia utiliza hilo de seda o cepillos interproximales?	Diariamente	60	16,3%
	Semanalmente	24	6,5%
	Ocasionalmente	24	6,5%
	Nunca	261	70,7%
¿Tiene problemas de sobrepeso?	No	270	73,2%
	No lo sé	12	3,3%
	Puede ser	49	13,3%
	Sí	38	10,3%
¿Fuma?	No fumador	328	88,9%
	Fumador ocasional	8	2,2%
	<10cg/día	16	4,3%
	>10 cg/día	17	4,6%
¿Tiene mucho estrés?	Ausencia	208	56,4%
	Bajo estrés	91	24,7%
	Estrés moderado	59	16,0%
	Estrés alto	11	3,0%
¿Qué cantidad de bebidas alcohólicas toma cada día?	No consumo alcohol	321	87,0%
	< 2 unidades /día	43	11,7%
	> 2 unidades /día	5	1,4%
Sus padres o hermanos, ¿han tenido enfermedad de las encías?	No	190	51,5%
	No lo sé	27	7,2%
	Sí	152	41,2%
¿Sus padres o hermanos han perdido los dientes de forma temprana y tienen que llevar dientes postizos?	No	192	52,0%
	No lo sé	27	7,3%
	Sí	150	40,7%
¿Tiene diabetes?	No	334	90,5%
	No lo sé	0	0,0%
	Sí, pero está controlada	34	9,2%
	Sí, pero no controlada	1	0,3%
¿Tiene osteoporosis?	No	334	90,5%
	No lo sé	5	1,4%
	Sí	30	8,1%
Antes de comenzar la quimioterapia, ¿sufría infecciones por herpes recurrentes, como las “calenturas” de los labios?	No	303	82,1%
	No lo sé	6	1,6%
	Sí	60	16,3%
¿Tuvo herpes zoster antes de comenzar la quimioterapia?	No	331	89,7%
	No lo sé	5	1,4%
	Sí	33	8,9%
Antes de comenzar la quimioterapia, ¿tenía tendencia a tener infecciones, o a que sus defensas estuvieran bajas?	No	326	88,3%
	No lo sé	10	2,7%
	Sí	33	8,9%

Tabla 20. Cuestionario SEPA para valorar el riesgo de enfermedades periodontales.

A partir de estos resultados se realizó una clasificación de los pacientes en función de su riesgo de sufrir enfermedades periodontales. A causa de su edentulismo, 32 pacientes (8,7% del total) fueron excluidos de los análisis. De los otros 337, 62 pacientes formaron parte del grupo de bajo riesgo (18,4%), 225 conformaron el grupo de riesgo medio (66,8%) y 50 pacientes el de alto riesgo (14,8%) (Figura 6).

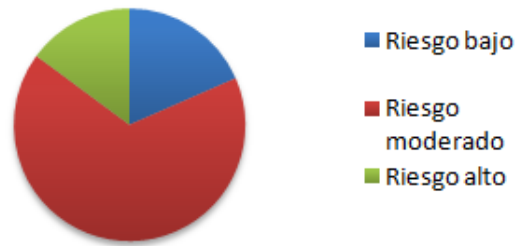


Figura 6. Riesgo de padecer enfermedades periodontales.

## 2. ALTERACIONES ORALES OBJETIVAS.

### 2.1 Prevalencia de alteraciones orales objetivas.

#### 2.1.1 Prevalencia de alteraciones orales objetivas globales.

Para valorar los efectos secundarios de la quimioterapia diagnosticados por el profesional se utilizó la guía desarrollada por Eilers y cols (91). Los resultados muestran que aproximadamente el 87% de los participantes del estudio obtuvo en al menos una categoría una puntuación superior a uno. Por tanto, la prevalencia de efectos secundarios valorados por el profesional fue de 86,99%, IC 95% (83,54%; 90,44%).

#### 2.1.2 Prevalencia de alteraciones orales objetivas específicas

La guía para la valoración del estado bucodental de Eilers y cols (91) consta de diferentes categorías para poder valorar el estado general de la boca. Los resultados de cada una de la prevalencia de cada una de las alteraciones orales específicas se muestran en la Tabla 21.

Variables		N	%
Capacidad para tragar	Normal, sin dificultad	301	81,6
	Dificultad o molestias al tragar	68	18,4
	Imposibilidad de tragar	0	0,0
Labios	Normales, suaves, rosas e hidratados	165	44,7
	Secos, agrietados o inflamados	200	54,2
	Ulcerados o sangrantes	4	1,1
Lengua	Normal, firme y sin fisuras. Rosa y húmeda.	217	58,8
	Lengua saburral, pérdida papilar, aspecto brillante, rojizo, infección cándida	147	39,8
	Ulcerada, descamada o agrietada	5	1,4
Saliva	Normal, acuosa	204	55,3
	Escasa o viscosa	165	44,7
	Ausente	0	0,0
Membranas mucosas	Normales, rosas e hidratadas	306	82,9
	Enrojecidas, eritematosas, sin ulceraciones	58	15,7
	Ulceradas, con o sin sangrado	5	1,4
Encías	Normales, rosas y firmes	274	74,3
	Edematosas, con o sin enrojecimiento.	92	24,9
	Inflamadas, sangrado espontáneo	3	0,8
Dientes o prótesis	Libres de placa	202	54,7
	Placa o cálculo en áreas localizadas (interdentales)	144	39,0
	Placa o cálculo generalizado a lo largo de la encía	23	6,2
Voz	Normal	265	71,8
	Profunda o carrasposa	103	27,9
	Dificultad o dolor al hablar	1	0,3

Tabla 21. Alteraciones orales objetivas específicas

## 2.2 Indicadores asociados a la aparición de alteraciones orales objetivas

### 2.2.1 Indicadores demográficos

#### a. Sexo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo de los pacientes en cuanto a la prevalencia de alteraciones orales objetivas globales (Tabla 22).

		Alteraciones orales objetivas globales		p (Chi cuadrado)
		Sin alteraciones	Con alteraciones	
Sexo	Hombre	19 (13,2%)	125 (86,8%)	0,932
	Mujer	29 (12,9)	196 (87,1%)	

Tabla 22. Relación entre alteraciones orales objetivas globales y sexo.

Analizando cada una de las alteraciones orales específicas en función del sexo de los pacientes, se observan diferencias significativas en cuanto a alteraciones labiales, salivales, de encías y de dientes. Las mujeres presentan mayor prevalencia de labios secos y/o agrietados y de saliva escasa o viscosa. Sin embargo, los hombres presentan mayores alteraciones gingivales y mayor prevalencia de dientes con placa y/o cálculo tanto localizado como generalizado (Tabla 23).

		Sexo		p (Chi cuadrado)
		Hombre	Mujer	
<b>Capacidad para tragar</b>	Normal	119 (82,6%)	182 (80,9%)	0,390
	Molestias/dificultades	25 (17,4%)	43 (19,1%)	
	Imposibilidad de tragar	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones labiales</b>	Suaves, rosas, hidratados	80 (55,6%)	85 (37,8%)	0,007
	Secos / agrietados	60 (41,7%)	140 (62,2%)	
	Ulcerados / sangrantes	4 (2,8%)	0 (0,00%)	
<b>Alteraciones lengua</b>	Rosa, hidratada, papilas sin alteraciones	83 (57,6%)	134 (59,6%)	0,445
	Lengua saburral, pérdida papilar, aspecto brillante, rojizo, infección cándida	57 (39,6%)	90 (40,0%)	
	Ulcerada / agrietada	4 (2,8%)	1 (0,4%)	
<b>Alteraciones salivales</b>	Acuosa	93 (64,6%)	111 (49,3%)	0,004
	Escasa/viscosa	51 (35,4%)	114 (50,7%)	
	Ausente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones mucosas</b>	Rosas y firmes	121 (84,0%)	185 (82,2%)	0,892
	Enrojecidas, inflamadas, sin úlceras	20 (13,9%)	38 (16,9%)	
	Ulceradas, con o sin sangrado	3 (2,1%)	2 (0,9%)	
<b>Alteraciones gingivales</b>	Rosas y firmes	96 (66,7%)	178 (79,1%)	0,024
	Edematosas	48 (33,3%)	44 (19,6%)	
	Sangrantes, espontáneamente o a la presión	0 (0,00%)	3 (1,3%)	
<b>Dientes</b>	Libres de placa	61 (42,4%)	141 (62,7%)	<0,001
	Placa/cálculo localizado	65 (45,1%)	79 (35,1%)	
	Placa/cálculo generalizado	18 (12,5%)	5 (2,2%)	
<b>Alteraciones voz</b>	Normal	92 (63,9%)	173 (76,9%)	0,010
	Profunda / carrasposa	52 (36,1%)	51 (22,7%)	
	Dificultad o dolor al hablar	0 (0,0%)	1 (0,4%)	

Tabla 23. Relación entre alteraciones orales objetivas específicas y sexo.

## b. Hábito tabáquico

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al hábito tabáquico de los pacientes en cuanto a la prevalencia de alteraciones orales objetivas globales (Tabla 24).

		Alteraciones orales objetivas globales		p (Chi cuadrado)
		Sin alteraciones	Con alteraciones	
<b>Tabaco</b>	No fumador	23 (16,9%)	113 (83,1%)	0,110
	Fumador	2 (4,9%)	39 (95,1%)	
	Ex fumador	23 (12,0%)	169 (88,0%)	

Tabla 24. Relación entre alteraciones orales objetivas globales y hábito tabáquico.



Respecto al uso de tabaco, únicamente se observan diferencias significativas en la categoría de alteraciones gingivales, observando cómo los fumadores presentan un mayor porcentaje de encías edematosas o inflamadas. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, también podemos observar cómo los participantes fumadores tienen más dificultades para tragar, la saliva más escasa o viscosa y mayor presencia de placa o cálculo en los dientes (Tabla 25).

		Tabaco			p (Chi cuadrado)
		No fumador	Fumador	Ex-fumador	
<b>Capacidad para tragar</b>	Normal	116 (85,3%)	31 (75,6%)	154 (80,2%)	0,292
	Molestias/dificultades	20 (14,7%)	10 (24,4%)	38 (19,8%)	
	Imposibilidad de tragar	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones labiales</b>	Suaves, rosas, hidratados	57 (41,9%)	17 (41,5%)	91 (47,4%)	0,548
	Secos / agrietados	79 (58,1%)	24 (58,5%)	97 (50,5%)	
	Ulcerados / sangrantes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (2,1%)	
<b>Alteraciones lengua</b>	Rosa, hidratada, papilas sin alteraciones	80 (58,8%)	26 (63,4%)	111 (57,8%)	0,929
	Lengua saburral, pérdida papilar, aspecto brillante, rojizo, infección cándida	53 (39%)	14 (34,1%)	80 (41,7%)	
	Ulcerada / agrietada	3 (2,2%)	1 (2,4%)	1 (0,5%)	
<b>Alteraciones salivales</b>	Acuosa	77 (56,6%)	17 (41,5%)	110 (57,3%)	0,167
	Escasa/Viscosa	59 (43,4%)	24 (58,5%)	82 (42,7%)	
	Ausente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones mucosas</b>	Rosas y firmes	110 (80,9%)	34 (82,9%)	162 (84,4%)	0,402
	Enrojecidas, inflamadas, sin úlceras	24 (17,6%)	6 (14,6%)	28 (14,6%)	
	Ulceradas, con o sin sangrado	2 (1,5%)	1 (2,4%)	2 (1,0%)	
<b>Alteraciones gingivales</b>	Rosas y firmes	115 (84,6%)	24 (58,5%)	135 (70,3%)	0,014
	Edematosas	19 (14,0%)	17 (41,5%)	56 (29,2%)	
	Sangrantes, espontáneamente o a la presión	2 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	
<b>Dientes</b>	Libres de placa	82 (60,3%)	16 (39,0%)	104 (54,2%)	0,053
	Placa/cálculo localizado	53 (39,0%)	20 (48,8%)	71 (37,0%)	
	Placa/cálculo generalizado	1 (0,7%)	5 (12,2%)	17 (8,9%)	
<b>Alteraciones voz</b>	Normal	96 (70,6%)	35 (85,4%)	134 (69,8%)	0,896
	Profunda / carrasposa	39 (28,7%)	6 (14,6%)	58 (30,2%)	
	Dificultad o dolor al hablar	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Tabla 25. Relación entre alteraciones orales objetivas específicas y hábito tabáquico.

### c. Edad

La media de edad de los pacientes con alteraciones orales globales fue ligeramente superior a la de aquellos pacientes sin ellas (Tabla 26).

Alteraciones orales valoradas por el profesional		N	Media	DE	P (T-Student)
Edad	Sin alteraciones	48	57,68	13,89	0,058
	Con alteraciones	321	61,53	12,96	

Tabla 26. Relación entre alteraciones orales objetivas globales y la edad.

Respecto a las alteraciones orales específicas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en alteraciones linguales, dientes y alteraciones de la voz. En el primer caso, los pacientes con alteraciones más graves son más jóvenes que los pacientes sin alteraciones o alteraciones leves. Al contrario ocurre en relación a los dientes, los pacientes con mayor presencia de placa y/o cálculo generalizado son mayores que aquellos con los dientes libres de placa y/o cálculo (Tabla 27).

Alteraciones orales objetivas específicas		N	Media (años)	DE	P (ANOVA)
Capacidad para tragar	Normal	301	60,41	13,12	0,055
	Molestias/dificultades	68	63,79	12,88	
	Imposibilidad de tragar	0			
Alteraciones labiales	Suaves, rosas, hidratados	165	60,08	13,34	0,245
	Secos / agrietados	200	61,66	13,00	
	Ulcerados / sangrantes	4	69,09	6,52	
Alteraciones lengua	Rosa, hidratada, papilas sin alteraciones	217	59,11	13,11	0,001
	Pérdida papilar, color rojo brillante, sobreinfección cándida	147	64,16	12,51	
	Ulcerada / agrietada	5	52,78	14,45	
Alteraciones salivales	Acuosa	204	61,31	13,83	0,648
	Espesa/escasa	165	60,69	12,24	
	Ausencia de saliva	0			
Alteraciones mucosas	Rosas y firmes	306	61,33	13,04	0,318
	Enrojecidas, inflamadas, sin úlceras	58	60,15	13,616	
	Ulceradas, con o sin sangrado	5	52,99	12,15	
Alteraciones gingivales	Rosas y firmes	274	60,43	13,50	0,188
	Edematosas	92	63,03	11,69	
	Sangrantes, espontáneamente o a la presión	3	55,00	18,46	
Dientes	Libres de placa	202	59,45	13,91	0,013
	Placa/cálculo localizado	144	62,36	12,05	
	Placa/cálculo generalizado	23	66,63	10,17	
Alteraciones voz	Normal	265	59,70	13,29	0,007
	Profunda / carrasposa	103	64,47	12,16	
	Dificultad hablar / doloroso	1	60,02		

Tabla 27. Relación entre alteraciones orales objetivas específicas y edad. (DE: Desviación estándar).

## 2.2.2 Indicadores relacionados con el cáncer

### a. Tipo de cáncer

Respecto al tipo de cáncer no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, pero sí encontramos que algunos tipos de cáncer sufren alteraciones orales globales de manera más frecuente que otras. Por ejemplo, en tumores sólidos, las pacientes con cáncer uterino son las más afectadas. Por el contrario, en las pacientes con cáncer de ovario la prevalencia disminuye hasta un 71,4%. En caso de los cánceres hematológicos, el 100% de los pacientes con linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple sufrieron alteraciones orales, frente al 82,1 de los pacientes con linfoma no Hodgkin y el 85,7% de los pacientes con LLC (Tabla 28).

		Alteraciones orales objetivas globales		p (Chi cuadrado)
		No	Sí	
Tipo de cáncer	Cáncer mama	11 (13,9%)	69 (86,1%)	0,424
	Cáncer colorrectal	10 (15,2%)	56 (84,8%)	
	Cáncer pulmón	7 (10,9%)	57 (89,1%)	
	Cáncer hepático	2 (10,5%)	17 (89,5%)	
	Cáncer páncreas	3 (17,6%)	14 (89,5%)	
	Cáncer gastrointestinal	2 (12,5%)	14 (87,5%)	
	Cáncer útero	0 (0,0%)	15 (100,0%)	
	Cáncer ovario	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
	Cáncer próstata	0 (0,0%)	5 (100,0%)	
	Otros tumores	3 (11,1%)	24 (88,9%)	
	Linfoma no Hodgkin	5 (17,9%)	23 (82,1%)	
	Linfoma Hodgkin	0 (0,0%)	9 (100,0%)	
	Leucemia linfocitaria crónica	1 (14,3%)	6 (85,7%)	
	Mieloma múltiple	0 (0,0%)	3 (100,0%)	

Tabla 28. Relación entre alteraciones orales objetivas globales y el tipo de tumor.

Al observar la relación entre el tipo de tumor y las alteraciones orales objetivas específicas se observan que tan solo existen diferencias estadísticamente significativas en el caso de las alteraciones salivales ( $p = 0,010$ ). Destaca en este caso las pacientes con cáncer de ovario, que en un 92,9% de los casos no mostraron ningún tipo de alteración, cifra mucho menor a la encontrada en pacientes con otros cánceres ginecológicos, como por ejemplo cáncer de mama (36,7% de las pacientes sin alteraciones salivales) o cáncer de útero (53,3% de las pacientes con saliva acuosa). En el resto de alteraciones específicas no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, pero sí mucha variabilidad entre los diferentes tipos de tumores (Tabla 29).

		Tipo de cáncer														p (Chi cuadra do)
		Cáncer mama	Cáncer colorrectal	Cáncer pulmón	Cáncer hepático	Cáncer páncreas	Cáncer gastrointest inal	Cáncer útero	Cáncer ovario	Cáncer próstata	Otros tumores	Linfoma no Hodgkin	Linfoma Hodgkin	Leucemia linfocitaria crónica	Mieloma múltiple	
Capacidad para tragar	Normal	67 (84,8%)	55 (83,3%)	46 (71,9%)	16 (84,2%)	14 (82,4%)	13 (81,2%)	12 (80,0%)	14 (100%)	3 (60,0%)	21 (77,8%)	25 (89,3%)	8 (88,9%)	6 (85,7%)	1 (33,3%)	0,789
	Molestias/dificultades	12 (15,2%)	11 (16,7%)	18 (28,1%)	3 (15,8%)	3 (17,6%)	3 (18,8%)	3 (20,0%)	0 (0,0%)	2 (40,0%)	6 (22,2%)	3 (10,7%)	1 (11,1%)	1 (14,3%)	2 (66,7%)	
	Imposibilidad de tragar	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones labiales	Suaves, rosas, hidratados	29 (36,7%)	31 (47,0%)	26 (40,6%)	7 (36,8%)	7 (41,2%)	9 (56,2%)	5 (33,3%)	6 (42,9%)	3 (60,0%)	16 (59,3%)	13 (46,4%)	5 (55,6%)	6 (85,7%)	2 (66,7%)	0,085
	Secos / agrietados	50 (63,3%)	33 (50,0%)	38 (59,4%)	12 (63,2%)	9 (52,9%)	6 (37,5%)	10 (66,7%)	8 (57,1%)	2 (40,0%)	11 (40,7%)	15 (53,6%)	4 (44,4%)	1 (14,3%)	1 (33,3%)	
	Ulcerados / sangrantes	0 (0,0%)	2 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)	1 (6,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones lengua	Rosa, hidratada, papilas sin alteraciones	52 (65,8%)	41 (62,1%)	34 (53,1%)	15 (78,9%)	9 (52,9%)	11 (68,8%)	10 (66,7%)	9 (64,3%)	3 (60,0%)	13 (48,1%)	10 (35,7%)	5 (55,6%)	5 (71,4%)	0 (0,0%)	0,555
	Pérdida papilar, color rojo brillante, sobreinfección cándida	27 (34,2%)	24 (36,4%)	30 (46,9%)	4 (21,1%)	8 (47,1%)	4 (25,0%)	5 (33,3%)	5 (35,7%)	2 (40,0%)	13 (48,1%)	17 (60,7%)	3 (33,3%)	2 (28,6%)	3 (100%)	
	Ulcerada / agrietada	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	1 (3,6%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones salivales	Acuosa	29 (36,7%)	44 (66,7%)	35 (54,7%)	13 (68,4%)	8 (47,1%)	8 (50,0%)	8 (53,3%)	13(92,9%)	3 (60,0%)	17 (63,0%)	13 (46,4%)	6 (66,7%)	5 (71,4%)	2 (66,7%)	0,010
	Espesa/escasa	50 (63,3%)	22 (33,3%)	29 (45,3%)	6 (31,6%)	9 (52,9%)	8 (50,0%)	7 (46,7%)	1 (7,1%)	2 (40,0%)	10 (37,0%)	15 (53,6%)	3 (33,3%)	2 (28,6%)	1 (33,3%)	
	Ausencia de saliva	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones mucosas	Rosas y firmes	67 (84,8%)	55 (83,3%)	53 (82,8%)	15 (78,9%)	15 (88,2%)	14 (87,5%)	13 (86,7%)	12(85,7%)	3 (60,0%)	20 (74,1%)	23 (82,1%)	7 (77,8%)	7 (100%)	2 (66,7%)	0,463
	Enrojecidas, inflamadas, sin úlceras	11 (13,9%)	11 (16,7%)	11 (17,2%)	4 (21,1%)	2 (11,8%)	1 (6,2%)	1 (6,7%)	2 (14,3%)	2 (40,0%)	6 (22,2%)	5 (17,9%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
	Ulceradas, con o sin sangrado	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,2%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones gingivales	Rosas y firmes	65 (82,3%)	45 (68,2%)	43 (67,2%)	15 (78,9%)	11 (64,7%)	10 (62,5%)	12 (80,0%)	13(92,9%)	4 (80,0%)	19 (70,4%)	22 (78,6%)	8 (88,9%)	7 (100%)	0 (0,0%)	0,641
	Edematosas	12 (15,2%)	21 (31,8%)	20 (31,2%)	4 (21,1%)	6 (35,3%)	6 (37,5%)	3 (20,0%)	1 (7,1%)	1 (20,0%)	8 (29,6%)	6 (21,4%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	3 (100%)	
	Sangrantes, espontáneamente o a la presión	2 (2,5%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Dientes	Limpios sin placa	57(72,2%)	25 (37,9%)	29 (45,3%)	12 (63,2%)	10 (58,8%)	6 (37,5%)	9 (60,0%)	9 (64,3%)	2 (40,0%)	11 (40,7%)	20 (71,4%)	6 (66,7%)	6 (85,7%)	0 (0,0%)	0,766
	Placa/cálculo localizado	22 (27,8%)	34 (51,1%)	27 (42,2%)	5 (26,3%)	5 (29,4%)	9 (56,2%)	6 (40,0%)	4 (28,6%)	3 (60,0%)	15 (55,6%)	8 (28,6%)	3 (33,3%)	1 (14,3%)	2 (66,7%)	
	Placa/cálculo generalizado	0 (0,0%)	7 (10,6%)	8 (12,5%)	2 (10,5%)	2 (11,8%)	1 (6,2%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	
Alteraciones voz	Normal	66 (83,5%)	44 (66,7%)	41 (64,1%)	12 (63,2%)	14 (82,4%)	14 (87,5%)	9 (60,0%)	11(78,6%)	3 (60,0%)	18 (66,7%)	19 (67,9%)	8 (88,9%)	5 (71,4%)	1 (33,3%)	0,665
	Profunda / carrasposa	13 (16,5%)	21 (31,8%)	23 (35,9%)	7 (36,8%)	3 (17,6%)	2 (12,5%)	6 (40,0%)	3 (21,4%)	2 (40,0%)	9 (33,3%)	9 (32,1%)	1 (11,1%)	2 (28,6%)	2 (66,7%)	
	Dificultad hablar / doloroso	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Tabla 29. Relación entre alteraciones orales objetivas específicas y tipo de tumor.

## b. Tratamiento de quimioterapia

Respecto al tipo de quimioterapia, tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas, aunque se observa gran variabilidad entre los diferentes grupos con valores que oscilan entre el 50% y el 100%. Existen combinaciones de fármacos con las que el 100% de nuestros pacientes sufrieron efectos secundarios, mientras que en otros casos, como con los alcaloides de vinca por si solos (66,7%) o combinados con un agente alquilante (como la ciclofosfamida) desciende hasta un 50,0% de afectación (Tabla 30).

Fármacos quimioterapia	N	%	p (Chi cuadrado)
Agente alquilante	12	83,3	0,364
Alcaloide de vinca	3	66,7	
Alcaloide de vinca + agente alquilante	4	50,0	
Alcaloide de vinca + antimetabolito	3	100,0	
Análogo de platino	34	79,4	
Análogo de platino + alcaloide de vinca	3	100,0	
Análogo de platino + antimetabolito	42	85,7	
Análogo de platino + antimetabolito + inhibidor de la topoisomerasa I	5	100,0	
Análogo de platino + epipodofilotoxina	8	100,0	
Antimetabolitos	35	85,7	
Antraciclina + agente alquilante	30	90,0	
Antraciclina + agente alquilante + alcaloide de vinca	18	88,9	
Antraciclina + agente alquilante + antimetabolito	12	66,7	
Antraciclina + análogo de platino	6	83,3	
Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no clásico + alcaloide de vinca	9	88,9	
Antraciclina	5	80,0	
Inhibidor de la topoisomerasa I	11	100,0	
Inhibidor de la topoisomerasa I + antimetabolito	25	84,0	
Taxano	60	90,0	
Taxano + análogo de platino	27	88,9	
Taxano + antimetabolito	6	100,0	
Otras combinaciones de fármacos	11	100,0	

Tabla 30. Relación entre alteraciones orales objetivas globales y el tratamiento de quimioterapia.

Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las categorías específicas de alteraciones orales objetivas y el tipo de tratamiento de quimioterapia recibido (Tabla 31).

		Antimetabolitos	Antraciclinas	Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no clásico + alcaloide de vinca	Antraciclinas + análogos platino	Antraciclinas + agente alquilante	Antraciclinas + agente alquilante + alcaloide de vinca	Antraciclinas + agente alquilante + antimetabolito	Agente alquilante	Análogo platino	Análogo platino + antimetabolito	Análogo platino + antimetabolito + inhibidor topoisomerasa I	p (Chi cuadrado)
Capacidad para tragar	Normal	30 (85,7%)	5 (100,0%)	8 (88,9%)	4 (66,7%)	24 (80,0%)	15 (83,3%)	12 (100,0%)	9 (75,0%)	30 (88,2%)	33 (78,6%)	4 (80,0%)	0,358
	Molestias/dificultades	5 (14,3%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	2 (33,3%)	6 (20,0%)	3 (16,7%)	0 (0,0%)	3 (25,0%)	4 (11,8%)	9 (21,4%)	1 (20,0%)	
	Imposibilidad de tragar	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones labiales	Suaves, rosas, hidratados	14 (40,0%)	4 (80,0%)	6 (66,7%)	4 (66,7%)	9 (30,0%)	7 (38,9%)	7 (58,3%)	10 (83,3%)	23 (67,6%)	19 (45,2%)	1 (20,0%)	0,085
	Secos / agrietados	20 (57,1%)	1 (20,0%)	3 (33,3%)	2 (33,3%)	21 (70,0%)	11 (61,1%)	5 (41,7%)	2 (16,7%)	11 (32,4%)	22 (52,4%)	4 (80,0%)	
	Ulcerados / sangrantes	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Alteraciones lengua	Rosa, hidratada, papilas sin alteraciones	17 (48,6%)	3 (60,0%)	6 (66,7%)	3 (50,0%)	19 (63,3%)	4 (22,2%)	9 (75,0%)	6 (50,0%)	21 (61,8%)	29 (69,0%)	2 (40,0%)	0,224
	Pérdida papilar, color rojo brillante, cándida	18 (51,4%)	2 (40,0%)	2 (22,2%)	3 (50,0%)	11 (36,7%)	12 (66,7%)	3 (25,0%)	6 (50,0%)	13 (38,2%)	12 (28,6%)	3 (60,0%)	
	Ulcerada / agrietada	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	
Alteraciones salivales	Acuosa	21 (60,0%)	4 (80,0%)	7 (77,8%)	4 (66,7%)	12 (40,0%)	8 (44,4%)	8 (66,7%)	9 (75,0%)	26 (76,5%)	25 (59,5%)	1 (20,0%)	0,146
	Espesa/escasa	14 (40,0%)	1 (20,0%)	2 (22,2%)	2 (33,3%)	18 (60,0%)	10 (55,6%)	4 (33,3%)	3 (25,0%)	8 (23,5%)	17 (40,5%)	4 (80,0%)	
	Ausencia de saliva	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones mucosas	Rosas y firmes	29 (82,9%)	4 (80,0%)	7 (77,8%)	5 (83,3%)	26 (86,7%)	13 (72,2%)	10 (83,3%)	11 (91,7%)	31 (91,2%)	37 (88,1%)	5 (100,0%)	0,651
	Enrojecidas, inflamadas, sin úlceras	6 (17,1%)	1 (20,0%)	1 (11,1%)	1 (16,7%)	3 (10,0%)	4 (22,2%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	2 (5,9%)	5 (11,9%)	0 (0,0%)	
	Ulceradas, con o sin sangrado	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones gingivales	Rosas y firmes	25 (71,4%)	5 (100,0%)	8 (88,9%)	4 (66,7%)	25 (83,3%)	14 (77,8%)	11 (91,7%)	9 (75,0%)	25 (73,5%)	30 (71,4%)	4 (80,0%)	0,228
	Edematosas	10 (28,6%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	2 (33,3%)	5 (16,7%)	4 (22,2%)	0 (0,0%)	3 (25,0%)	9 (26,5%)	12 (28,6%)	1 (20,0%)	
	Sangrantes, espontáneamente o a la presión	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Dientes	Limpios sin placa	14 (40,0%)	4 (80,0%)	7 (77,8%)	3 (50,0%)	22 (73,3%)	13 (72,2%)	10 (83,3%)	7 (58,3%)	15 (44,1%)	21 (50,0%)	4 (80,0%)	0,182
	Placa/cálculo localizado	18 (51,4%)	1 (20,0%)	2 (22,2%)	2 (33,3%)	8 (26,7%)	5 (27,8%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	17 (50,0%)	18 (42,9%)	0 (0,0%)	
	Placa/cálculo generalizado	3 (8,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	2 (5,9%)	3 (7,1%)	1 (20,0%)	
Alteraciones voz	Normal	19 (54,3%)	5 (100,0%)	8 (88,9%)	5 (83,3%)	24 (80,0%)	13 (72,2%)	12 (100,0%)	6 (50,0%)	28 (82,4%)	32 (76,2%)	4 (80,0%)	0,801
	Profunda / carrasposa	16 (45,7%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (16,7%)	6 (20,0%)	5 (27,8%)	0 (0,0%)	6 (50,0%)	6 (17,6%)	9 (21,4%)	1 (20,0%)	
	Dificultad hablar / doloroso	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	

		Análogo platino + epipodofilotoxina	Análogo platino + alcaloide de vinca	Taxanos	Taxanos + antimetabolitos	Taxanos + análogo platino	Inhibidor topoisomerasa I	Inhibidor topoisomerasa I + antimetabolito	Alcaloide de vinca	Alcaloide de vinca + antimetabolito	Alcaloide de vinca + agentes alquilantes	Otras combinaciones	p (Chi cuadrado)
Capacidad para tragar	Normal	2 (62,5%)	2 (66,7%)	49 (81,7%)	4 (66,7%)	21 (77,8%)	8 (72,7%)	19 (76,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)	3 (75,0%)	10 (90,9%)	0,358
	Molestias/dificultades	3 (37,5%)	1 (33,3%)	11 (18,3%)	2 (33,3%)	6 (22,2%)	3 (27,3%)	6 (24,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	1 (9,1)	
	Imposibilidad de tragar	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones labiales	Suaves, rosas, hidratados	3 (37,5%)	1 (33,3%)	26 (43,3%)	3 (50,0%)	7 (25,9%)	4 (36,4%)	9 (36,0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	2 (50,0%)	3 (27,3%)	0,085
	Secos / agrietados	5 (62,5%)	2 (66,7%)	34 (56,7%)	3 (50,0%)	19 (70,4%)	7 (63,6%)	15 (60,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	2 (50,0%)	8 (72,7%)	
	Ulcerados / sangrantes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (4,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones lengua	Rosa, hidratada, papilas sin alteraciones	4 (50,0%)	1 (33,3%)	38 (63,3%)	4 (66,7%)	18 (66,7%)	6 (54,5%)	17 (68,0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (50,0%)	6 (54,5%)	0,224
	Pérdida papilar, color rojo brillante, cándida	4 (50,0%)	2 (66,7%)	22 (36,7%)	2 (33,3%)	8 (29,6%)	5 (45,5%)	8 (32,0%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	2 (50,0%)	5 (45,5%)	
	Ulcerada / agrietada	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones salivales	Acuosa	6 (75,0%)	1 (33,3%)	24 (40,0%)	2 (33,3%)	15 (55,6%)	5 (45,5%)	15 (60,0%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	2 (50,0%)	5 (45,5%)	0,146
	Espesa/escasa	2 (25,0%)	2 (66,7%)	36 (60,0%)	4 (66,7%)	12 (44,4%)	6 (54,5%)	10 (40,0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (50,0%)	6 (54,5%)	
	Ausencia de saliva	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones mucosas	Rosas y firmes	7 (87,5%)	3 (100,0%)	47 (78,3%)	3 (50,0%)	23 (85,2%)	9 (81,8%)	20 (80,0%)	3 (100,0%)	1 (33,3%)	3 (75,0%)	9 (81,8%)	0,651
	Enrojecidas, inflamadas, sin úlceras	1 (12,5%)	0 (0,0%)	13 (21,7%)	3 (50,0%)	3 (11,1%)	2 (18,2%)	5 (20,0%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	1 (25,0%)	2 (18,2%)	
	Ulceradas, con o sin sangrado	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones gingivales	Rosas y firmes	5 (62,5%)	2 (66,7%)	45 (75,0%)	2 (33,3%)	19 (70,4%)	7 (63,6%)	17 (68,0%)	3 (100,0%)	2 (66,7%)	3 (75,0%)	9 (81,8%)	0,228
	Edematosas	3 (37,5%)	1 (33,3%)	14 (23,3%)	4 (66,7%)	7 (25,9%)	4 (36,4%)	8 (32,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	1 (25,0%)	2 (18,2%)	
	Sangrantes, espontáneamente o a la presión	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Dientes	Limpios sin placa	4 (50,0%)	0 (0,0%)	32 (53,3%)	4 (66,7%)	13 (40,1%)	6 (54,5%)	11 (44,0%)	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3 (75,0%)	6 (54,5%)	0,182
	Placa/cálculo localizado	4 (50,0%)	3 (100,0%)	26 (43,3%)	1 (16,7%)	11 (40,7%)	5 (45,5%)	9 (36,0%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	1 (25,0%)	5 (45,5%)	
	Placa/cálculo generalizado	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)	1 (16,7%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)	5 (20,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alteraciones voz	Normal	3 (37,5%)	1 (33,3%)	46 (76,7%)	4 (66,7%)	17 (63,0%)	7 (63,6%)	12 (48,0%)	3 (100,0%)	1 (33,3%)	4 (100,0%)	11 (100,0%)	0,801
	Profunda / carrasposa	5 (62,5%)	2 (66,7%)	14 (23,3%)	2 (33,3%)	10 (37,0%)	4 (36,4%)	13 (52,0%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Dificultad hablar / doloroso	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Tabla 31. Relación entre alteraciones orales objetivas específicas y el tratamiento de quimioterapia

### c. Número de ciclos recibidos

En relación al número de ciclos, las diferencias son estadísticamente significativas, de modo que según aumenta el número de ciclos aumenta el porcentaje de pacientes afectados con alteraciones orales (Tabla 32).

Número de ciclos ya recibidos	Alteraciones orales objetivas globales		p (Chi cuadrado)
	No	Sí	
1	18 (17,3%)	86 (82,7%)	0,035
2	12 (16,9%)	59 (83,1%)	
3	6 (11,3%)	47 (88,7%)	
4	4 (10,3%)	35 (89,7%)	
5	1 (7,1%)	13 (92,9%)	
6	2 (8,3%)	22 (91,7%)	
7	2 (14,3%)	12 (85,7%)	
8	0 (0,0%)	6 (100%)	
9	0 (0,0%)	2 (100%)	
> 10	3 (7,1%)	39 (92,9%)	

Tabla 32. Relación entre alteraciones orales objetivas globales y el número de ciclos.

Respecto al número de ciclos ya recibidos por el paciente, encontramos diferencias estadísticamente significativas en las alteraciones linguales ( $p = 0,034$ ), alteraciones de las mucosas orales ( $p = 0,001$ ), alteraciones en las encías ( $p = 0,018$ ), alteraciones en los dientes ( $p = 0,001$ ) y alteraciones en la voz ( $p = <0,001$ ). Comprobamos que en todos los casos las alteraciones aumentan según lo hacen el número de ciclos. Destacan las alteraciones mucosas, mientras que en aquellos pacientes que sólo habían recibido un ciclo no se encontraron alteraciones en el 93,3% de los casos, un 83,3% de los que llevaban 8 ciclos padecían mucosas enrojecidas o inflamadas. De manera similar se observa en las alteraciones de la voz, tras un ciclo sólo el 19,2% de los pacientes sufrían voz profunda o carrasposa, frente al 100% de aquellos con 8 ciclos recibidos (Tabla 33).



		Número de ciclos ya recibidos por el paciente										p (Chi cuadrado)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	≥ 10	
<b>Capacidad para tragar</b>	Normal	92 (88,5%)	54 (76,1%)	40 (75,5%)	29 (74,4%)	8 (57,1%)	21 (87,5%)	13 (92,9%)	4 (66,7%)	1 (50,0%)	39 (92,9%)	0,477
	Molestias/dificultades	12 (11,5%)	17 (23,9%)	13 (24,5%)	10 (25,6%)	6 (42,9%)	3 (12,5%)	1 (7,1%)	2 (33,3%)	1 (50,0%)	3 (7,1%)	
	Imposibilidad de tragar	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones labiales</b>	Suaves, rosas, hidratados	59 (56,7%)	31 (43,7%)	20 (37,7%)	9 (23,1%)	8 (57,1%)	11 (45,8%)	5 (35,7%)	3 (50,0%)	1 (50,0%)	18 (42,9%)	0,168
	Secos / agrietados	44 (42,3%)	40 (56,3%)	32 (60,4%)	29 (74,4%)	6 (42,9%)	13 (54,2%)	9 (64,3%)	3 (50,0%)	1 (50,0%)	23 (54,8%)	
	Ulcerados / sangrantes	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	
<b>Alteraciones lengua</b>	Rosa, hidratada, papilas sin alteraciones	73 (70,2%)	46 (64,8%)	25 (47,2%)	18 (46,2%)	6 (42,9%)	14 (58,3%)	11 (78,6%)	3 (50,0%)	2 (100,0%)	19 (45,2%)	0,034
	Pérdida papilar, color rojo brillante, sobreinfección cándida	31 (29,8%)	24 (33,8%)	26 (49,1%)	19 (48,7%)	8 (57,1%)	10 (41,7%)	3 (21,4%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)	23 (54,8%)	
	Ulcerada / agrietada	0 (0,0%)	1 (1,4%)	2 (3,8%)	2 (5,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones salivales</b>	Acuosa	67 (64,4%)	37 (52,1%)	24 (45,3%)	18 (46,2%)	8 (57,1%)	8 (33,3%)	11 (78,6%)	4 (66,7%)	1 (50,0%)	26 (61,9%)	0,991
	Espesa/escasa	37 (35,6%)	34 (47,9%)	29 (54,7%)	21 (53,8%)	6 (42,9%)	16 (66,7%)	3 (21,4%)	2 (33,3%)	1 (50,0%)	16 (38,1%)	
	Ausencia de saliva	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones mucosas</b>	Rosas y firmes	97 (93,3%)	61 (85,9%)	43 (81,1%)	30 (76,9%)	11 (78,6%)	19 (79,2%)	12 (85,7%)	1 (16,7%)	1 (50,0%)	31 (73,8%)	0,001
	Enrojecidas, inflamadas, sin úlceras	7 (6,7%)	10 (14,1%)	7 (13,2%)	8 (20,5%)	2 (14,3%)	5 (20,8%)	2 (14,3%)	5 (83,3%)	1(50,0%)	11 (26,2%)	
	Ulceradas, con o sin sangrado	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (5,7%)	1 (2,6%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones gingivales</b>	Rosas y firmes	82 (78,8%)	57 (80,3%)	39 (73,6%)	28 (71,8%)	11 (78,6%)	16 (66,7%)	9 (64,3%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)	29 (69,0%)	0,018
	Edematosas	22 (21,2%)	13 (18,3%)	14 (26,4%)	10 (25,6%)	3 (21,4%)	8 (33,3%)	5 (35,7%)	3 (50,0%)	2 (100,0%)	12 (28,6%)	
	Sangrantes, espontáneamente o a la presión	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,4%)	
<b>Dientes</b>	Limpios sin placa	62 (59,6%)	47 (66,2%)	28 (52,8%)	21 (53,8%)	10 (71,4%)	8 (33,3%)	8 (57,1%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	17 (40,5%)	0,001
	Placa/cálculo localizado	35 (33,7%)	23 (32,4%)	23 (43,4%)	15 (38,5%)	4 (28,6%)	15 (62,5%)	4 (28,6%)	3 (50,0%)	1 (50,0%)	21 (50,0%)	
	Placa/cálculo generalizado	7 (6,7%)	1 (1,4%)	2 (3,8%)	3 (7,7%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)	2 (14,3%)	2 (33,3%)	1 (50,0%)	4 (9,5%)	
<b>Alteraciones voz</b>	Normal	84 (80,8%)	54 (76,1%)	38 (71,7%)	25 (64,1%)	11 (78,6%)	19 (79,2%)	10 (71,4%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	23 (54,8%)	<0,001
	Profunda / carrasposa	20 (19,2%)	17 (23,9%)	15 (28,3%)	14 (35,9%)	3 (21,4%)	5 (20,8%)	4 (28,6%)	6 (100,0%)	0 (0,0%)	19 (45,2%)	
	Dificultad hablar / doloroso	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	

**Tabla 33. Relación entre alteraciones orales objetivas específicas y el número de ciclos.**

### 2.2.3 Indicadores relacionados con la salud oral

#### a. Última visita al dentista

A pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas, podemos comprobar que aquellos pacientes que acudieron al dentista en los últimos 6 meses presentan un porcentaje menor de alteraciones que aquellos que llevan más de 5 años sin acudir (Tabla 34).

		Alteraciones orales objetivas globales		p (Chi cuadrado)
		Sin alteraciones	Con alteraciones	
Última visita al dentista	< 6 meses	17 (13,8%)	106 (86,2%)	0,397
	6 meses - 1 año	13 (14,1%)	79 (85,9%)	
	1 año - 2 años	8 (11,4%)	62 (88,6%)	
	2 años - 5 años	7 (21,2%)	26 (78,8%)	
	> 5 años	3 (5,9%)	48 (94,1%)	

Tabla 34. Relación entre alteraciones orales objetivas globales y última visita al dentista.

En relación a la última visita al dentista, existen diferencias significativas en el estado de las mucosas orales, en las encías y en los dientes. Observamos que aquellos pacientes que llevan más tiempo sin acudir a una revisión dental, tienen mayor inflamación gingival y mayor acumulación de placa y / o cálculo (Tabla 35).

		Última visita al dentista					p (Chi cuadrado)
		<6 meses	6 meses – 1 año	1 año – 2 años	2 años – 5 años	>5 años	
<b>Capacidad para tragar</b>	Normal	98 (79,7%)	82 (89,1%)	54 (77,1%)	29 (87,9%)	38 (74,5%)	0,474
	Molestias/dificultades	25 (20,3%)	10 (10,9%)	16 (22,9%)	4 (12,1%)	13 (25,5%)	
	Imposibilidad de tragar	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones labiales</b>	Suaves, rosas, hidratados	51 (41,5%)	40 (43,5%)	29 (41,4%)	19 (57,6%)	26 (51,0%)	0,230
	Secos / agrietados	72 (58,5%)	51 (55,4%)	39 (55,7%)	14 (42,4%)	24 (47,1%)	
	Ulcerados / sangrantes	0 (0,0%)	1 (1,1%)	2 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
<b>Alteraciones lengua</b>	Rosa, hidratada, papilas sin alteraciones	76 (61,8%)	52 (56,5%)	42 (60,0%)	17 (51,5%)	30 (58,8%)	0,547
	Pérdida papilar, color rojo brillante, sobreinfección cándida	45 (36,6%)	39 (42,4%)	28 (40,0%)	15 (45,5%)	20 (39,2%)	
	Ulcerada / agrietada	2 (1,6%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (3,0%)	1 (2,0%)	
<b>Alteraciones salivales</b>	Acuosa	62 (50,4%)	46 (50,0%)	40 (57,1%)	22 (66,7%)	34 (66,7%)	0,151
	Espesa/escasa	61 (49,6%)	46 (50,0%)	30 (42,9%)	11 (33,3%)	17 (33,3%)	
	Ausencia de saliva	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones mucosas</b>	Rosas y firmes	105 (85,4%)	80 (87,0%)	59 (84,3%)	23 (69,7%)	39 (76,5%)	0,024
	Enrojecidas, inflamadas, sin úlceras	17 (13,8%)	11 (12,0%)	11 (15,7%)	9 (27,3%)	10 (19,6%)	
	Ulceradas, con o sin sangrado	1 (0,8%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (3,0%)	2 (3,9%)	
<b>Alteraciones gingivales</b>	Rosas y firmes	104 (84,6%)	65 (70,7%)	53 (75,7%)	25 (75,8%)	27 (52,9%)	<0,001
	Edematosas	18 (14,6%)	26 (28,3%)	17 (24,3%)	8 (24,2%)	23 (45,1%)	
	Sangrantes, espontáneamente o a la presión	1 (0,8%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
<b>Dientes</b>	Libres de placa	80 (65,0%)	51 (55,4%)	35 (50,0%)	17 (51,5%)	19 (37,3%)	<0,001
	Placa/cálculo localizado	41 (33,3%)	36 (39,1%)	31 (44,3%)	14 (42,4%)	22 (43,1%)	
	Placa/cálculo generalizado	2 (1,6%)	5 (5,4%)	4 (5,7%)	2 (6,1%)	10 (19,6%)	
<b>Alteraciones voz</b>	Normal	92 (74,8%)	68 (73,9%)	53 (75,7%)	20 (60,6%)	32 (62,7%)	0,089
	Profunda / carrasposa	30 (24,4%)	24 (26,1%)	17 (24,3%)	13 (39,4%)	19 (37,3%)	
	Dificultad o dolor al hablar	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Tabla 35. Relación entre alteraciones orales objetivas específicas y última visita al dentista.

## b. Cepillado diario

A pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas, podemos comprobar que aquellos pacientes que acudieron al dentista en los últimos 6 meses presentan un porcentaje menor de alteraciones que aquellos que llevan más de 5 años sin acudir. Del mismo modo, aquellos que se cepillan 3 veces al día presentan menos alteraciones que los que reconocen cepillarse de manera ocasional (84,5% frente a 90,0%) (Tabla 36).

		Alteraciones orales objetivas globales		p (Chi cuadrado)
		Sin alteraciones	Con alteraciones	
<b>Cepillado diario</b>	<b>3 veces/día</b>	29 (15,5%)	158 (84,5%)	0,194
	<b>2 veces/día</b>	13 (10,7%)	109 (89,3%)	
	<b>1 vez/día</b>	5 (10,0%)	45 (90,0%)	
	<b>&lt;1 vez/día</b>	1 (10,0%)	9 (90,0%)	

Tabla 36. Relación entre alteraciones orales objetivas globales y cepillado diario.

Valorando el hábito de cepillado diario se observan diferencias significativas en los labios, saliva, encías y dientes/prótesis. Cabe destacar la mayor presencia de alteraciones en la saliva en los pacientes que se cepillan tres veces al día, al contrario que en las otras tres categorías, en las que los pacientes que se cepillan menos veces presentan mayores complicaciones (Tabla 37).

		Cepillado diario				p (Chi cuadrado)
		3 veces/día	2 veces /día	1 vez /día	<1 vez/día	
<b>Capacidad para tragar</b>	Normal	153 (81,8%)	98 (80,3%)	43 (86,0%)	7 (70,0%)	0,926
	Molestias/dificultades	34 (18,2%)	24 (19,7%)	7 (14,0%)	3(30,0%)	
	Imposibilidad de tragar	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones labiales</b>	Suaves, rosas, hidratados	76 (40,6%)	51 (41,8%)	34 (68,0%)	4 (40,0%)	0,034
	Secos / agrietados	110 (58,8%)	69 (56,6%)	15 (30,0%)	6 (60,0%)	
	Ulcerados / sangrantes	1 (0,5%)	2 (1,6%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones lengua</b>	Rosa, hidratada, papilas sin alteraciones	117 (62,6%)	69 (56,6%)	25 (50,0%)	6 (60,0%)	0,182
	Pérdida papilar, color rojo brillante, sobreinfección cándida	67 (35,8%)	52 (42,6%)	24 (48,0%)	4 (40,0%)	
	Ulcerada / agrietada	3 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones salivales</b>	Acuosa	91 (48,7%)	74 (60,7%)	33 (66,0%)	6 (60,0%)	0,015
	Espesa/escasa	96 (51,3%)	48 (39,3%)	17 (34,0%)	4 (40,0%)	
	Ausencia de saliva	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones mucosas</b>	Rosas y firmes	157 (84,0%)	102 (83,6%)	40 (80,0%)	7 (70,0%)	0,247
	Enrojecidas, inflamadas, sin úlceras	28 (15,0%)	19 (15,6%)	8 (16,0%)	3 (30,0%)	
	Ulceradas, con o sin sangrado	2 (1,1%)	1 (0,8%)	2 (4,0%)	0 (0,0%)	
<b>Alteraciones gingivales</b>	Rosas y firmes	149 (79,7%)	89 (73,0%)	33 (66,0%)	3 (30,0%)	0,002
	Edematosas	36 (19,3%)	32 (26,2%)	17 (34,0%)	7 (70,0%)	
	Sangrantes, espontáneamente o a la presión	2 (1,1%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Dientes</b>	Limpios sin placa	122 (65,2%)	61 (50,0%)	18 (36,0%)	1 (10,0%)	<0,001
	Placa/cálculo localizado	57 (30,5%)	54 (44,3%)	29 (58,0%)	4 (40,0%)	
	Placa/cálculo generalizado	8 (4,3%)	7 (5,7%)	3 (6,0%)	5 (50,0%)	
<b>Alteraciones voz</b>	Normal	140 (74,9%)	85 (69,7%)	34 (68,0%)	6 (60,0%)	0,190
	Profunda / carrasposa	46 (24,6%)	37 (30,3%)	16 (32,0%)	4 (40,0%)	
	Dificultad hablar / doloroso	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Tabla 37. Relación entre alteraciones orales objetivas específicas y cepillado diario

### c. Riesgo de enfermedades periodontales

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de sufrir enfermedades periodontales y la prevalencia de alteraciones orales. Se observa que según aumenta el riesgo de enfermedades periodontales también lo hace la prevalencia de las alteraciones orales objetivas globales (Tabla 38).

		Alteraciones orales objetivas globales		p (Chi cuadrado)
		Sin alteraciones	Con alteraciones	
Riesgo enfermedades periodontales	Riesgo bajo	20 (32,3%)	42 (67,7%)	<0,001
	Riesgo moderado	21 (9,3%)	204 (90,7%)	
	Riesgo alto	2 (4,0%)	48 (96,0%)	

Tabla 38. Relación entre alteraciones orales objetivas globales y riesgo de enfermedades periodontales.

A continuación se relacionó el riesgo periodontal con cada una de las alteraciones orales específicas. Se observan diferencias estadísticamente significativas en todas las categorías, excepto en alteraciones en la voz (Tabla 39).

		Riesgo enfermedades periodontales			p (Chi cuadrado)	Correcciones Bonferroni
		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto		
Capacidad para tragar	Normal	60 (96,8%)	179 (79,6%)	36 (72,0%)	0,001	0,003 <sup>(1)</sup>
	Molestias/dificultades	2 (3,2%)	46 (20,4%)	14 (28,0%)		<0,001 <sup>(2)</sup>
	Imposibilidad tragar	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0,726 <sup>(3)</sup>
Alteraciones labiales	Suaves, rosas, hidratados	39 (62,9%)	86 (38,2%)	22 (44,0%)	0,045	0,003 <sup>(1)</sup>
	Secos / agrietados	22 (35,5%)	137 (60,9%)	28 (56,0%)		0,237 <sup>(2)</sup>
	Ulcerados / sangrantes	1 (1,6%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)		1,188 <sup>(3)</sup>
Alteraciones lengua	Rosa, hidratada, papilas sin alteraciones	48 (77,4%)	131 (58,2%)	19 (38,0%)	<0,001	0,015 <sup>(1)</sup>
	Pérdida papilar, color rojo brillante, sobreinfección cándida	14 (22,6%)	90 (40,0%)	31 (62,0%)		<0,001 <sup>(2)</sup>
	Ulcerada / agrietada	0 (0,0%)	4 (1,8%)	0 (0,0%)		0,078 <sup>(3)</sup>
Alteraciones salivales	Acuosa	44 (71,0%)	117 (52,0%)	22 (44,0%)	0,008	0,024 <sup>(1)</sup>
	Espesa/escasa	18 (29,0%)	108 (48,0%)	28 (56,0%)		0,012 <sup>(2)</sup>
	Ausente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0,918 <sup>(3)</sup>
Alteraciones mucosas	Rosas y firmes	57 (91,9%)	191 (84,9%)	32 (64,0%)	<0,001	0,381 <sup>(1)</sup>
	Enrojecidas, inflamadas, sin úlceras	5 (8,1%)	31 (13,8%)	17 (34,0%)		<0,001 <sup>(2)</sup>
	Ulceradas, con o sin sangrado	0 (0,0%)	3 (1,3%)	1 (2,0%)		0,006 <sup>(3)</sup>
Alteraciones gingivales	Rosas y firmes	57 (91,9%)	174 (77,3%)	19 (38,0%)	<0,001	0,030 <sup>(1)</sup>
	Edematosas	5 (8,1%)	50 (22,2%)	29 (58,0%)		<0,001 <sup>(2)</sup>
	Sangrantes, espontáneamente o a la presión	0 (0,0%)	1 (0,4%)	2 (4,0%)		<0,001 <sup>(3)</sup>
Dientes	Limpios sin placa	43 (69,4%)	124 (55,1%)	12 (24,0%)	<0,001	0,096 <sup>(1)</sup>
	Placa/cálculo localizado	18 (29,0%)	89 (39,6%)	28 (56,0%)		<0,001 <sup>(2)</sup>
	Placa/cálculo generalizado	1 (1,6%)	12 (5,3%)	10 (20,0%)		<0,001 <sup>(3)</sup>
Alteraciones voz	Normal	48 (77,4%)	167 (74,2%)	30 (60,0%)	0,052	1,704 <sup>(1)</sup>
	Profunda / carrasposa	14 (22,6%)	57 (25,3%)	20 (40,0%)		0,138 <sup>(2)</sup>
	Dificultad hablar / doloroso	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)		0,168 <sup>(3)</sup>

Tabla 39. Relación entre alteraciones orales específicas y riesgo de enfermedades periodontales del paciente. (1) Riesgo bajo vs riesgo moderado; (2) Riesgo bajo vs riesgo alto; (3) riesgo moderado vs riesgo alto.

## 2.2.4 Resumen de indicadores de alteraciones orales objetivas

La tabla 39 muestra un resumen de las prevalencia de las alteraciones orales objetivas y su asociación con los indicadores demográficos, relacionados con el cáncer y relacionados con la salud oral. Respecto a la prevalencia total sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el caso del número de ciclos recibidos y del riesgo de enfermedades periodontales, mientras que en el caso de las alteraciones orales objetivas específicas se observaron múltiples correlaciones (Tabla 40).

Tabla resumen alteraciones orales objetivas					
Indicador		Prevalencia	p (global)	p (específicas)	
Indicadores demográficos	Sexo	Hombres: 86,8% Mujeres: 87,1%	0,932	Capacidad tragar	0,390
				Alteraciones labiales	0,007
				Alteraciones linguales	0,445
				Alteraciones salivales	0,004
				Alteraciones mucosas	0,892
				Alteraciones gingivales	0,024
				Dientes	<0,001
				Alteraciones voz	0,010
	Hábito tabáquico	No fumador: 83,1% Fumador: 95,1% Ex fumador 88,0%	0,110	Capacidad tragar	0,292
				Alteraciones labiales	0,548
				Alteraciones linguales	0,929
				Alteraciones salivales	0,167
				Alteraciones mucosas	0,402
				Alteraciones gingivales	0,014
				Dientes	0,053
				Alteraciones voz	0,896
	Edad	Edad media: 61,53 años	0,058	Capacidad tragar	0,055
				Alteraciones labiales	0,245
				Alteraciones linguales	0,001
				Alteraciones salivales	0,648
				Alteraciones mucosas	0,318
				Alteraciones gingivales	0,188
				Dientes	0,013
				Alteraciones voz	0,007
Indicadores relacionados con el cáncer	Tipo de cáncer	Cáncer mama: 86,1% Cáncer colorrectal 84,8% Cáncer pulmón 89,5% Cáncer útero 100,0% Linfoma no Hodgkin 82,1% Linfoma Hodgkin 100% *	0,424	Capacidad tragar	0,798
				Alteraciones labiales	0,085
				Alteraciones linguales	0,555
				Alteraciones salivales	0,010
				Alteraciones mucosas	0,463
				Alteraciones gingivales	0,641
				Dientes	0,766
				Alteraciones voz	0,665



Indicadores relacionados con la salud oral	Tratamiento de quimioterapia	Agente alquilante: 83,3% Alcaloide de vinca: 66,7% Análogo de platino: 79,4% Antimetabolitos: 85,7% Antraciclina: 80,0% Taxanos: 90,0% **	0,364	Capacidad tragar	0,358
				Alteraciones labiales	0,085
				Alteraciones linguales	0,224
				Alteraciones salivales	0,146
				Alteraciones mucosas	0,651
				Alteraciones gingivales	0,228
				Dientes	0,182
				Alteraciones voz	0,801
	Número de ciclos recibidos	2 ciclos: 83,1 % 4 ciclos: 89,7% 6 ciclos: 91,7% 8 ciclos: 100% ***	0,035	Capacidad tragar	0,477
				Alteraciones labiales	0,168
				Alteraciones linguales	0,034
				Alteraciones salivales	0,991
				Alteraciones mucosas	0,001
				Alteraciones gingivales	0,018
				Dientes	0,001
				Alteraciones voz	<0,001
	Última visita al dentista	< 6 meses: 86,2% 6 meses - 1 año: 85,9% 1 año - 2 años: 88,6% 2 años - 5 años: 78,8% >5 años: 94,1%	0,397	Capacidad tragar	0,474
				Alteraciones labiales	0,230
				Alteraciones linguales	0,547
				Alteraciones salivales	0,151
				Alteraciones mucosas	0,024
				Alteraciones gingivales	<0,001
				Dientes	<0,001
				Alteraciones voz	0,089
	Cepillado diario	3 veces/día: 84,5% 2 veces/día: 89,3% 1 vez/día: 90,0% <1 vez/día: 90,0%	0,194	Capacidad tragar	0,926
				Alteraciones labiales	0,034
				Alteraciones linguales	0,182
				Alteraciones salivales	0,015
				Alteraciones mucosas	0,247
				Alteraciones gingivales	0,002
				Dientes	<0,001
				Alteraciones voz	0,190
	Riesgo enfermedades periodontales	Riesgo bajo: 67,7% Riesgo moderado: 90,7% Riesgo alto: 96,0%	<0,001	Capacidad tragar	0,001
				Alteraciones labiales	0,045
				Alteraciones linguales	<0,001
				Alteraciones salivales	0,008
				Alteraciones mucosas	<0,001
				Alteraciones gingivales	<0,001
				Dientes	<0,001
				Alteraciones voz	0,052

Tabla 40. Tabla resumen indicadores de alteraciones objetivas. (Para más información \* Ver Tabla 27; \*\* Ver Tabla 29; \*\*\* Ver Tabla 31).

### 3. ALTERACIONES ORALES SUBJETIVAS

#### 3.1 Prevalencia de alteraciones orales subjetivas.

##### 3.1.1 Prevalencia de alteraciones orales subjetivas globales.

Para la valoración de los efectos secundarios descritos por los pacientes se usaron escalas visuales analógicas. Los resultados referidos por los pacientes muestran que la prevalencia de efectos secundarios fue de 89,70% (IC 95: 86,59%; 92,82%).

##### 3.1.2 Prevalencia de alteraciones orales subjetivas específicas.

Para el estudio de los efectos secundarios, se pidió al paciente que valorara su auto percepción de una serie de efectos secundarios comúnmente descritos por la literatura. Observando los resultados, comprobamos que los efectos secundarios más referidos por los pacientes fueron boca seca (73,4% de los pacientes), disgeusia (61,8%) y dolor oral (32,8%). La presencia de molestias al comer (28,10%) o hablar (20,10%) fueron menos comunes en nuestra muestra de pacientes (Tabla 41).

Alteraciones orales subjetivas específicas		
Efecto secundario	N	%
Dolor oral	121	32,80%
Disgeusia	228	61,80%
Xerostomia	271	73,40%
Molestias al comer	106	28,10%
Molestias al hablar	74	20,10%

Tabla 41. Prevalencia de alteraciones orales subjetivas específicas.

### 3.2 Indicadores asociados a la aparición de alteraciones orales subjetivas.

#### 3.2.1 Indicadores demográficos.

##### a. Sexo.

Al analizar la prevalencia de alteraciones orales subjetivas globales se encontraron diferencias estadísticamente significativas, de modo que un 92,4% de las mujeres refirieron haber sufrido alguna de las complicaciones analizadas, frente a un 85,4% de los hombres (Tabla 42).

		Alteraciones orales subjetivas globales		p (Chi cuadrado)
		No	Sí	
Sexo	Hombre	21 (14,6%)	123 (85,4%)	0,030
	Mujer	17 (7,6%)	208 (92,4%)	

Tabla 42. Relación entre alteraciones orales subjetivas globales y sexo.

Respecto a las alteraciones orales subjetivas específicas tan sólo hay diferencias significativas en cuanto a dolor y a sequedad bucal, aunque en todos los casos la afectación en mujeres es mayor (Tabla 43).

		Sexo		p (Chi cuadrado)
		Hombre	Mujer	
Dolor oral	No	108 (75,0%)	140 (62,2%)	0,011
	Sí	36 (25,0%)	85 (37,8%)	
Disgeusia	No	58 (40,3%)	83 (36,9%)	0,513
	Sí	86 (59,7%)	142 (63,1%)	
Xerostomía	No	54 (37,5%)	44 (19,6%)	<0,001
	Sí	90 (62,5%)	181 (80,4%)	
Molestias al hablar	No	120 (83,3%)	175 (77,8%)	0,194
	Sí	24 (16,7%)	50 (22,2%)	
Molestias al comer	No	106 (73,6%)	157 (69,8%)	0,427
	Sí	38 (26,4%)	68 (30,2%)	

Tabla 43. Relación entre alteraciones orales subjetivas específicas y sexo.

**b. Hábito tabáquico.**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de alteraciones orales subjetivas globales ni específicas en función del hábito tabáquico (Tablas 44 y 45).

		Alteraciones orales subjetivas globales		p (Chi cuadrado)
		No	Sí	
Tabaco	No fumador	14 (10,3%)	122 (89,7%)	0,821
	Fumador	3 (7,3%)	38 (92,7%)	
	Ex fumador	21 (10,9%)	171 (89,1%)	

Tabla 44. Relación entre alteraciones orales subjetivas globales y hábito tabáquico.

		Tabaco			p (Chi cuadrado)
		No fumador	Fumador	Ex fumador	
Dolor oral	No	83 (61,0%)	26 (63,4%)	139 (72,4%)	0,083
	Sí	53 (39,0%)	15 (36,6%)	53 (27,6%)	
Disgeusia	No	46 (33,8%)	15 (36,6%)	80 (41,7%)	0,345
	Sí	90 (66,2%)	26 (63,4%)	112 (58,3%)	
Xerostomía	No	35 (25,7%)	9 (22,0%)	54 (28,1%)	0,692
	Sí	101 (74,3%)	32 (78,0%)	138 (71,9%)	
Molestias al hablar	No	107 (78,7%)	32 (78,0%)	156 (81,3%)	0,806
	Sí	29 (21,3%)	9 (22,0%)	36 (18,8%)	
Molestias al comer	No	91 (66,9%)	30 (73,2%)	142 (74,0%)	0,366
	Sí	45 (33,1%)	11 (26,8%)	50 (26,0%)	

Tabla 45. Relación entre alteraciones orales subjetivas específicas y hábito tabáquico.

### c. Edad.

Respecto a la edad de los pacientes, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las alteraciones orales subjetivas globales, de modo que aquellos pacientes que refirieron efectos secundarios eran, por término medio, 5 años más jóvenes que aquellos que no los sufrieron ( $p=0,028$ ) (Tabla 46).

		N	Media	DE	p (T-Student)
<b>Alteraciones subjetivas globales</b>	<b>No</b>	38	65,47	11,63	0,028
	<b>Sí</b>	331	60,52	13,21	

Tabla 46. Relación entre alteraciones orales subjetivas globales y edad. (DE: desviación estándar).

No se encuentran diferencias significativas en ninguna alteración subjetiva específica. Se observa que en todos los casos menos en xerostomía, existe una mayor afectación en pacientes jóvenes que en pacientes mayores (Tabla 47).

		N	Edad media	DE	p (T – Student)
<b>Dolor oral</b>	No	248	61,91	12,87	0,066
	Sí	121	59,23	13,51	
<b>Disgeusia</b>	No	141	62,33	13,75	0,135
	Sí	228	60,23	12,69	
<b>Xerostomía</b>	No	98	59,72	13,86	0,247
	Sí	271	61,51	12,84	
<b>Molestias al hablar</b>	No	295	61,20	13,1	0,628
	Sí	74	60,37	13,21	
<b>Molestias al comer</b>	No	263	61,14	13,01	0,804
	Sí	106	60,77	13,47	

Tabla 47. Relación entre alteraciones orales subjetivas específicas y edad. (DE: desviación estándar).

### 3.2.2 Indicadores relacionados con el cáncer.

#### a. Tipo de cáncer.

No se encontraron diferencias significativas al analizar los efectos secundarios valorados por el paciente en función del tipo de cáncer, aunque podemos observar diferencias entre los distintos diagnósticos. Por ejemplo, mientras que el 100% de los pacientes con cáncer de próstata o linfoma de Hodgkin refirieron haber sufrido alguna de las alteraciones estudiadas, tan sólo el 57,4% de los pacientes con LLC las padecieron (Tabla 48).

		Alteraciones orales subjetivas globales		p (Chi cuadrado)
		No	Sí	
Tipo de cáncer	Cáncer de mama	7 (8,9%)	72 (91,1%)	0,946
	Cáncer colorrectal	6 (9,1%)	60 (90,9%)	
	Cáncer pulmón	8 (12,5%)	56 (87,5%)	
	Cáncer hepático	2 (10,5%)	17 (89,5%)	
	Cáncer páncreas	2 (11,8%)	15 (88,2%)	
	Cáncer gastrointestinal	2 (12,5%)	14 (87,5%)	
	Cáncer útero	0 (0,0%)	15 (100,0%)	
	Cáncer ovario	1 (7,1%)	13 (92,9%)	
	Cáncer próstata	0 (0,0%)	5 (100,0%)	
	Otros tumores	2 (7,4%)	25 (92,6%)	
	Linfoma No Hodgkin	5 (17,9%)	23 (82,1%)	
	Linfoma Hodgkin	0 (0,0%)	9 (100,0%)	
	Leucemia linfocítica crónica	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
	Mieloma múltiple	0 (0,0%)	3 (100,0%)	

Tabla 48. Relación entre alteraciones orales subjetivas globales y tipo de cáncer.

Aunque no existen diferencias significativas en ninguna categoría de las alteraciones orales subjetivas específicas, sí que encontramos muchas diferencias en función del tipo de cáncer. Por ejemplo, respecto al dolor, un 46,7% de las pacientes con cáncer de útero refirieron haber sufrido dolor oral, frente a un 38,0% de las pacientes con cáncer de mama y un 21,4% de las pacientes con cáncer de ovario. En el caso de los cánceres hematológicos, los pacientes con linfoma no Hodgkin y Hodgkin refirieron dolor en un 39,3% y 44,4% de los casos respectivamente, mientras que los pacientes con LLC no lo refirieron en ningún caso.

En relación a la disgeusia, los pacientes con cáncer de próstata (80,0%), páncreas (76,5%) y las pacientes con cáncer de mama (68,7%) y útero (66,7%) fueron los más afectados. De manera similar, el 100% de los pacientes con cáncer de próstata sufrieron sensación de boca seca, junto a un 76,8% de los pacientes con cáncer de páncreas. También las pacientes con cáncer de mama (82,3%) y útero (80%) se encuentran entre las más afectadas. La prevalencia

de molestias al hablar y al comer es más baja en todos los tipos de cánceres, destacando que ningún paciente con LLC las padeció (Tabla 49).

Tipo de cáncer	Dolor	Disgeusia	Xerostomía	Molestias al hablar	Molestias al comer
Cáncer de mama	30 (38,0%)	54 (68,4%)	65 (82,3%)	15 (19,0%)	27 (34,2%)
Cáncer colorrectal	27(40,9%)	38 (57,6%)	48 (72,7%)	16 (24,2%)	20 (30,3%)
Cáncer pulmón	19 (29,7%)	41 (64,1%)	45 (70,3%)	14 (21,9%)	16 (25,0%)
Cáncer hepático	3 (15,8%)	10 (52,6%)	13 (68,4%)	3 (15,8%)	3 (15,8%)
Cáncer páncreas	3 (17,6%)	13 (76,5%)	13 (76,5%)	3 (17,6%)	5 (29,4%)
Cáncer gastrointestinal	6 (37,5%)	10 (62,5%)	10 (62,5%)	1 (6,3%)	5 (31,3%)
Cáncer útero	7 (46,7%)	10 (66,7%)	12 (80%)	4 (26,7%)	5 (33,3%)
Cáncer ovario	3 (21,4%)	8 (57,1%)	10 (71,4%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)
Cáncer próstata	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5 (100%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)
Otros tumores	6 (22,2%)	15 (55,6%)	21 (77,8%)	6 (22,2%)	10 (37,0%)
Linfoma No Hodgkin	11 (39,3%)	17 (60,7%)	18 (64,3%)	5 (17,9%)	6 (21,4%)
Linfoma Hodgkin	4 (44,4%)	4 (44,4%)	6 (66,7%)	1 (11,1%)	3 (33,3%)
Leucemia linfocítica crónica	0 (0,0%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Mieloma múltiple	1 (33,3%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)
Chi cuadrado	0,087	0,349	0,246	0,634	0,448

Tabla 49. Relación entre alteraciones orales subjetivas específicas y tipo de cáncer.

## b. Tratamiento de quimioterapia.

Respecto a la prevalencia de alteraciones orales subjetivas referidos por el paciente en función de los fármacos de quimioterapia administrados, no se observan diferencias estadísticamente significativas, aunque sí existe una gran variabilidad en función de los fármacos. Por ejemplo, tan sólo un 50% de los pacientes tratados con fármacos alcaloides de vinca combinados con agente alquilantes o un 67,5% de los pacientes tratados con alcaloides de vinca aislados refirieron haber padecido alguno de los efectos secundarios estudiados. Por el contrario, el 100% de los pacientes con alcaloides de vinca combinados con análogos de platino sufrieron los efectos secundarios. De las 22 combinaciones analizadas, se determinó una prevalencia de efectos secundarios referidos por el paciente superior al 80%, llegando al 100% de prevalencia en 9 categorías (Tabla 50).

	Alteraciones orales subjetivas globales		p (Chi cuadrado)
	No	Sí	
Antimetabolitos	4 (11,4%)	31 (88,6%)	0,767
Antraciclinas	1 (20,0%)	4 (80,0%)	
Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no convencional + alcaloide de vinca	0 (0,0%)	9 (100,0%)	
Antraciclinas + análogos platino	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
Antraciclinas + agente alquilante	0 (0,0%)	30 (100,0%)	
Antraciclinas + agente alquilante + alcaloide de vinca	3 (16,7%)	15 (83,3%)	
Antraciclinas + agente alquilante + antimetabolito	3 (25,0%)	9 (75,0%)	
Agente alquilante	2 (16,7%)	10 (83,3%)	
Análogo platino	3 (8,8%)	31 (83,3%)	
Análogo platino + antimetabolito	7 (16,7%)	35 (83,3%)	
Análogo platino + antimetabolito + inhibidor topoisomerasa I	0 (0,0%)	5 (100,0%)	
Análogo platino + epipodofilotoxina	0 (0,0%)	8 (100,0%)	
Análogo platino + alcaloide de vinca	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
Taxanos	7 (11,7%)	53 (88,3%)	
Taxanos + antimetabolitos	0 (0,0%)	6 (100,0%)	
Taxanos + análogo platino	1 (3,7%)	26 (96,3%)	
Inhibidor topoisomerasa I	0 (0,0%)	11 (100,0%)	
Inhibidor topoisomerasa I + antimetabolito	3 (12,0%)	22 (88,0%)	
Alcaloide de vinca	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Alcaloide de vinca + antimetabolito	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
Alcaloide de vinca + agentes alquilantes	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Otras combinaciones	0 (0,0%)	11 (100,0%)	

Tabla 50. Relación entre alteraciones orales subjetivas globales y tratamiento de quimioterapia.



No existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las alteraciones orales específicas analizadas, aunque se observan diferencias entre las distintas combinaciones de fármacos. Destaca que el 100% de los pacientes tratados con taxanos + antimetabolitos sufrieron alteraciones del gusto, mientras que en la mayoría de otras combinaciones el porcentaje de afectación está alrededor del 60%. Del mismo modo ocurre en el caso de la xerostomía. Los pacientes tratados con antraciclinas más agente alquilantes, con análogos de platino con antimetabolitos e inhibidores de la topoisomerasa I, con inhibidores de la topoisomerasa I de forma aislada y con alcaloides de vinca con antimetabolitos presentan una afectación cercana al 100%, mientras que en el resto de participantes la prevalencia oscila entre un 33,3 y un 83,3% (Tabla 51).

Fármacos quimioterapia	N	Dolor	Disgeusia	Xerostomía	Molestias al hablar	Molestias al comer
<b>Antimetabolitos</b>	35	11 (31,4%)	21 (60,0%)	26 (74,4%)	6 (17,1%)	6 (22,9%)
<b>Antraciclinas</b>	5	0 (0,0%)	3 (60,0%)	3 (60,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)
<b>Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no clásico + alcaloide de vinca</b>	9	4 (44,4%)	5 (55,6%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	3 (33,3%)
<b>Antraciclinas + análogos platino</b>	6	3 (50,0%)	3 (50,0%)	4 (66,7%)	0 (0,0%)	3 (50,0%)
<b>Antraciclinas + agente alquilante</b>	30	13 (43,3%)	18 (60,0%)	28 (93,3%)	5 (16,7%)	12 (40,0%)
<b>Antraciclinas + agente alquilante + alcaloide de vinca</b>	18	10 (55,6%)	10 (55,6%)	12 (66,7%)	3 (16,7%)	5 (27,8%)
<b>Antraciclinas + agente alquilante + antimetabolito</b>	12	4 (33,3%)	7 (58,3%)	8 (66,7%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)
<b>Agente alquilante</b>	12	2 (16,7%)	7 (58,3%)	8 (66,7%)	3 (25,0%)	2 (16,7%)
<b>Análogo platino</b>	34	8 (23,5%)	17 (50,0%)	22 (64,7%)	7 (20,6%)	12 (35,3%)
<b>Análogo platino + antimetabolito</b>	42	15 (37,5%)	28 (66,7%)	26 (61,9%)	10 (23,8%)	11 (26,2%)
<b>Análogo platino + antimetabolito + inhibidor topoisomerasa I</b>	5	0 (0,0%)	4 (80,0%)	5 (100,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)
<b>Análogo platino + epipodofilotoxina</b>	8	2 (25,0%)	6 (75,0%)	6 (75,0%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)
<b>Análogo platino + alcaloide de vinca</b>	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
<b>Taxanos</b>	60	18 (30,0%)	39 (65,0%)	46 (76,7%)	18 (30,0%)	15 (25,0%)
<b>Taxanos + antimetabolitos</b>	6	2 (33,3%)	6 (100,0%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)
<b>Taxanos + análogo platino</b>	27	9 (33,3%)	18 (66,7%)	21 (77,8%)	6 (22,2%)	11 (40,7%)
<b>Inhibidor topoisomerasa I</b>	11	5 (45,5%)	7 (63,6%)	10 (90,9%)	1 (9,1%)	3 (27,3%)
<b>Inhibidor topoisomerasa I + antimetabolito</b>	25	10 (40,0%)	16 (64,0%)	19 (76,0%)	5 (20,0%)	7 (28,0%)
<b>Alcaloide de vinca</b>	3	0 (0,0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Alcaloide de vinca + antimetabolito</b>	3	2 (66,7%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
<b>Alcaloide de vinca + agentes alquilantes</b>	4	0 (0,0%)	1 (25,0%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0 (0,0%)
<b>Otras combinaciones</b>	11	2 (18,2%)	6 (54,5%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)
<b>P (Chi cuadrado)</b>		0,454	0,436	0,484	0,106	0,792

Tabla 51. Relación entre alteraciones orales subjetivas específicas y tratamiento de quimioterapia.

**c. Número de ciclos recibidos.**

Se encuentran diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de efectos secundarios referidos por el paciente según avanzan los ciclos recibidos. Los pacientes que han recibido sólo un ciclo refieren complicaciones en un 83,7% de los casos, frente al 100% de los pacientes que han recibido 8 o 9 ciclos (Tabla 52).

	Alteraciones orales subjetivas globales		p Chi cuadrado
	No	Sí	
<b>1</b>	17 (16,3%)	87 (83,7%)	0,022
<b>2</b>	9 (12,7%)	62 (87,3%)	
<b>3</b>	3 (5,7%)	50 (94,3%)	
<b>4</b>	2 (5,1%)	37 (94,9%)	
<b>5</b>	2 (14,3%)	12 (85,7%)	
<b>6</b>	2 (8,3%)	22 (91,7%)	
<b>7</b>	1 (7,1%)	13 (92,9%)	
<b>8</b>	0 (0,0%)	6 (100,0%)	
<b>9</b>	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
<b>≥10</b>	2 (4,8%)	40 (95,2%)	

**Tabla 52. Relación entre alteraciones orales subjetivas globales y número de ciclos.**

Se observan diferencias significativas en cuanto al número de ciclos recibidos por los pacientes afectados según van aumentando el número de ciclos recibidos en todos los casos excepto en las alteraciones del sabor de los alimentos (Tabla 53).

Nº ciclos recibidos	N	Dolor	Disgeusia	Xerostomía	Molestias al hablar	Molestias al comer
<b>1</b>	104	29 (27,9%)	51 (49,0%)	64 (61,5%)	11 (10,6%)	19 (18,3%)
<b>2</b>	71	14 (19,7%)	47 (66,2%)	53 (74,6%)	10 (14,1%)	20 (28,2%)
<b>3</b>	53	21 (39,6%)	35 (66,0%)	42 (79,2%)	13 (24,5%)	20 (37,7%)
<b>4</b>	39	14 (35,9%)	33 (84,6%)	32 (82,1%)	12 (30,8%)	11 (28,2%)
<b>5</b>	14	4 (28,6%)	10 (71,4%)	9 (64,3%)	6 (42,9%)	4 (28,6%)
<b>6</b>	24	5 (20,8%)	15 (62,5%)	18 (75,0%)	6 (25,0%)	8 (33,3%)
<b>7</b>	14	6 (42,9%)	8 (57,1%)	8 (57,1%)	1 (7,1%)	4 (28,6%)
<b>8</b>	6	5 (83,3%)	4 (66,7%)	5 (83,3%)	5 (83,3%)	2 (33,3%)
<b>9</b>	2	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)	1 (50,0%)
<b>≥10</b>	42	22 (52,5%)	24 (57,1%)	38 (90,5%)	8 (19,0%)	17 (40,5%)
<b>p (Chi cuadrado)</b>		0,001	0,478	0,003	0,012	0,012

**Tabla 53. Relación entre alteraciones orales subjetivas específicas y número de ciclos.**

### 3.2.3 Indicadores relacionados con la salud oral.

#### a. Última visita al dentista.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de alteraciones orales subjetivas globales ni específicas en relación a la última visita al dentista (Tablas 54 y 55).

		Alteraciones orales subjetivas globales		p (Chi cuadrado)
		No	Sí	
Última visita al dentista	< 6 meses	11 (8,9%)	112 (91,1%)	0,272
	6 meses - 1 año	7 (7,6%)	85 (92,4%)	
	1 año - 2 años	9 (12,9%)	61 (87,1%)	
	2 años - 5 años	5 (15,2%)	28 (84,8%)	
	> 5 años	6 (11,8%)	45 (88,2%)	

Tabla 54. Relación entre alteraciones orales subjetivas globales y última visita al dentista.

		Última visita al dentista					p (Chi cuadrado)
		<6 meses	6 meses - 1 año	1 año – 2 años	2 años – 5 años	>5 años	
Dolor oral	No	83 (67,5%)	62 (67,4%)	45 (64,3%)	22 (66,7%)	36 (70,6%)	0,969
	Sí	40 (32,5%)	30 (32,6%)	25 (35,7%)	11 (33,3%)	15 (29,4%)	
Disgeusia	No	47 (38,2%)	31 (33,7%)	25 (35,7%)	13 (39,4%)	25 (49,0%)	0,474
	Sí	76 (61,8%)	61 (66,3%)	45 (64,3%)	20 (60,6%)	26 (51%)	
Xerostomía	No	29 (23,6%)	23 (25,0%)	18 (25,7%)	12 (36,4%)	16 (31,4%)	0,569
	Sí	94 (76,4%)	69 (75,0%)	52 (74,3%)	21 (63,6%)	35 (68,6%)	
Molestias al hablar	No	100 (81,3%)	76 (82,6%)	52 (74,3%)	25 (75,8%)	42 (82,4%)	0,646
	Sí	23 (18,7%)	16 (17,4%)	18 (25,7%)	8 (24,2%)	9 (17,9%)	
Molestias al comer	No	90 (73,2%)	62 (67,4%)	45 (64,3%)	27 (81,8%)	39 (76,5%)	0,284
	Sí	33 (26,8%)	30 (32,6%)	25 (35,7%)	6 (18,2%)	12 (23,5%)	

Tabla 55. Relación entre alteraciones orales subjetivas específicas y última visita al dentista.

## b. Cepillado diario.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de alteraciones orales subjetivas globales ni específicas en función del cepillado diario (Tablas 56 y 57).

		Alteraciones orales subjetivas globales		p (Chi cuadrado)
		No	Sí	
Cepillado diario	3 vez/día	20 (10,7%)	167 (89,3%)	0,194
	2 veces/día	7 (5,7%)	115 (94,3%)	
	1 vez/día	10 (20,0%)	40 (80,0%)	
	<1 vez/día	1 (10,0%)	9 (90,0%)	

Tabla 56. Relación entre alteraciones orales subjetivas globales y cepillado diario.

		Cepillado diario				p (Chi cuadrado)
		3 veces/día	2 veces/día	1 vez/día	<1 vez/día	
Dolor oral	No	125 (66,8%)	77 (63,1%)	38 (76,0%)	8 (80%)	0,294
	Sí	62 (33,2%)	45 (36,9%)	12 (24,0%)	2 (20,0%)	
Disgeusia	No	62 (33,3%)	54 (44,3%)	22 (44,0%)	3 (30,0%)	0,155
	Sí	125 (66,8%)	68 (55,7%)	28 (56,0%)	7 (70,0%)	
Xerostomía	No	43 (23,0%)	33 (27,0%)	19 (38,0%)	3 (30,0%)	0,056
	Sí	144 (77,0%)	89 (73,0%)	31 (62,0%)	7 (70,0%)	
Molestias al hablar	No	150 (80,2%)	96 (78,7%)	41 (82,0%)	8 (80,0%)	0,931
	Sí	37 (19,8%)	26 (21,3%)	9 (18,0%)	2 (20,0%)	
Molestias al comer	No	133 (71,1%)	87 (71,3%)	34 (68,0%)	9 (90,0%)	0,733
	Sí	54 (28,9%)	35 (28,7%)	16 (32,0%)	1 (10,0%)	

Tabla 57. Relación entre alteraciones orales subjetivas específicas y cepillado diario.

### c. Riesgo de enfermedades periodontales

Se observa que según aumenta el riesgo de padecer enfermedades periodontales lo hace también la prevalencia de alteraciones orales subjetivas globales, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 58).

		Alteraciones orales subjetivas globales		p (Chi cuadrado)
		Sin alteraciones	Con alteraciones	
Riesgo enfermedades periodontales	Riesgo bajo	7 (11,3%)	55 (88,7%)	0,369
	Riesgo moderado	23 (10,2%)	202 (89,8%)	
	Riesgo alto	3 (6,0%)	47 (94,0%)	

Tabla 58. Relación entre alteraciones orales subjetivas globales y riesgo de enfermedades periodontales.

Respecto a las alteraciones orales subjetivas específicas, se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de dolor oral, xerostomía y molestias al hablar. En los tres casos la prevalencia aumenta según lo hace el riesgo de sufrir enfermedades periodontales (Tabla 59).

		Riesgo enfermedades periodontales			p (Chi cuadrado)
		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto	
Dolor oral	No	46 (74,2%)	156 (69,3%)	26 (52,0%)	0,029
	Sí	15 (25,8%)	69 (30,7%)	24 (48,0%)	
Disgeusia	No	23 (37,1%)	89 (39,6%)	14 (28,0%)	0,311
	Sí	39 (62,9%)	136 (60,4%)	36 (72,0%)	
Xerostomía	No	26 (41,9%)	52 (23,1%)	7 (14,0%)	0,001
	Sí	36 (58,1%)	173 (76,9%)	43 (86,0%)	
Molestias al hablar	No	56 (90,3%)	177 (78,7%)	34 (68,0%)	0,014
	Sí	6 (9,7%)	48 (21,3%)	16 (32,0%)	
Molestias al comer	No	48 (77,4%)	157 (69,8%)	33 (66,0%)	0,373
	Sí	14 (22,6%)	68 (30,2%)	17 (34,0%)	

Tabla 59. Relación entre alteraciones orales subjetivas específicas y riesgo de enfermedades periodontales.

### 3.2.4 Resumen de indicadores de alteraciones orales subjetivas

La tabla 59 muestra un resumen de las prevalencias y asociaciones de las alteraciones orales subjetivas con los indicadores demográficos, relacionados con el cáncer y relacionados con la salud oral. Respecto a la prevalencia total se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el caso del sexo, de la edad, y del número de ciclos recibidos, mientras que en el caso de las alteraciones orales subjetivas específicas se observaron múltiples correlaciones (Tabla 60).

Tabla resumen alteraciones orales subjetivas					
Indicador		Prevalencia	p (global)	p (específicas)	
Indicadores demográficos	Sexo	Hombre: 85,7% Mujeres 92,4%	0,030	Dolor	0,011
				Disgeusia	0,513
				Xerostomía	<0,001
				Molestias al hablar	0,194
				Molestias al comer	0,427
	Hábito tabáquico	No fumador: 89,7% Fumador 92,7% Ex fumador 89,1%	0,821	Dolor	0,083
				Disgeusia	0,345
				Xerostomía	0,692
				Molestias al hablar	0,806
				Molestias al comer	0,366
	Edad	Edad media: 60,52 años	0,028	Dolor	0,066
				Disgeusia	0,135
				Xerostomía	0,247
				Molestias al hablar	0,628
				Molestias al comer	0,804
Indicadores relacionados con el cáncer	Tipo de cáncer	Cáncer mama: 91,1% Cáncer colorrectal 90,9% Cáncer útero 100,0% Linfoma no Hodgkin 82,1% Linfoma Hodgkin 100% *	0,946	Dolor	0,087
				Disgeusia	0,349
				Xerostomía	0,246
				Molestias al hablar	0,634
				Molestias al comer	0,448
	Tratamiento de quimioterapia	Agente alquilante: 83,3% Alcaloide de vinca: 66,7% Análogo de platino: 83,3% Antimetabolitos: 88,6% Taxanos: 88,3% **	0,767	Dolor	0,454
				Disgeusia	0,436
				Xerostomía	0,484
				Molestias al hablar	0,106
				Molestias al comer	0,792
	Número de ciclos recibidos	2 ciclos: 83,7 % 4 ciclos: 94,9% 6 ciclos: 91,7% 8 ciclos: 100% ***	0,022	Dolor	0,001
				Disgeusia	0,478
				Xerostomía	0,003
				Molestias al hablar	0,012
				Molestias al comer	0,012

<b>Indicadores relacionados con la salud oral</b>	<b>Última visita al dentista</b>	< 6 meses: 91,1%	0,272	<b>Dolor</b>	0,969
		6 meses -1 año: 92,4%		<b>Disgeusia</b>	0,474
		1 año - 2 años: 87,1%		<b>Xerostomía</b>	0,569
		2 años - 5 años: 84,8%		<b>Molestias al hablar</b>	0,646
		>5 años: 88,2%		<b>Molestias al comer</b>	0,284
	<b>Cepillado diario</b>	3veces/día: 89,3%	0,194	<b>Dolor</b>	0,294
		2veces/día: 94,3%		<b>Disgeusia</b>	0,155
		1 vez/día: 80,0%		<b>Xerostomía</b>	0,056
		<1 vez/día: 90,0%		<b>Molestias al hablar</b>	0,931
				<b>Molestias al comer</b>	0,733
	<b>Riesgo enfermedades periodontales</b>	Riesgo bajo: 88,7%	0,369	<b>Dolor</b>	0,029
		Riesgo moderado 89,8%		<b>Disgeusia</b>	0,311
		Riesgo alto 94,0%		<b>Xerostomía</b>	0,001
				<b>Molestias al hablar</b>	0,014
				<b>Molestias al comer</b>	0,373

Tabla 60. Tabla resumen alteraciones orales subjetivas. Para más información \* Ver Tabla 47; \*\* Ver Tabla 49; \*\*\*Ver Tabla 51.

### 3.3 Intensidad de alteraciones orales subjetivas.

#### 3.3.1 Intensidad de alteraciones orales subjetivas globales.

La intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales, obtenida a través de la suma de todas las alteraciones orales específicas osciló entre 0 y 39, con una media de 10,72 siendo el máximo 50 (DE= 8,60)

#### 3.3.2 Intensidad de alteraciones orales subjetivas específicas.

Respecto a la intensidad de las alteraciones orales específicas, se ha valorado en primer lugar el conjunto de los 369 pacientes y posteriormente incluyendo sólo a aquellos pacientes que refirieron haber sufrido el efecto secundario.

De este modo, el total de los pacientes valoró la xerostomía con una puntuación media en la EVA de 3,85, pero si incluimos sólo a aquellos que la padecieron (271 pacientes), la puntuación media asciende hasta 5,24. Respecto a la disgeusia, el total de la muestra valoró la intensidad de la misma con un 3,61, aunque observamos que si incluimos sólo a aquellos que la sufrieron (228 pacientes), la media sube hasta 5,85, mayor incluso que la de xerostomía. Respecto al dolor, tan sólo un 32,8% de los pacientes refirieron haberlo sufrido, pero la puntuación media de ese porcentaje ascendió hasta 4,08 sobre 10. Las alteraciones menos comunes y de menor intensidad fueron las molestias al hablar y al comer (Tabla 61).

Efecto secundario	Puntuación EVA total			Puntuación EVA afectados		
	N	Media	DE	N	Media	DE
Dolor oral	369	1,34	2,3	121	4,08	2,24
Disgeusia	369	3,61	3,51	228	5,85	2,68
Xerostomia	369	3,85	3	271	5,24	2,23
Molestias al comer	369	1,14	2,09	106	3,86	2,42
Molestias al hablar	369	0,78	1,88	74	3,98	1,98

Tabla 61. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas específicas. (DE: desviación estándar).



### 3.4 Indicadores asociados a la intensidad de alteraciones orales subjetivas.

#### 3.4.1 Indicadores demográficos.

##### a. Sexo.

Se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales entre hombres y mujeres, presentando una intensidad mayor el sexo femenino (Tabla 62).

Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales				
Sexo	N	Media	DE	p (t-student)
Hombre	144	9,02	7,71	0,02
Mujer	225	11,80	8,98	

Tabla 62. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales en función del sexo.

En relación a las alteraciones subjetivas específicas se observa que aunque en todos los casos, excepto en el caso del dolor, las mujeres presentan valores medios de intensidad mayores, aunque las diferencias son estadísticamente significativas tan sólo en el apartado de xerostomía (Tabla 63).

Sexo		N	Media	DE	p (T – Student)
Dolor	Hombre	36	4,08	2,29	0,998
	Mujer	85	4,08	2,24	
Disgeusia	Hombre	86	5,58	2,56	0,247
	Mujer	142	6,01	2,75	
Xerostomía	Hombre	90	4,87	2,18	0,055
	Mujer	181	5,42	2,24	
Molestias al hablar	Hombre	24	3,46	2,24	0,321
	Mujer	50	4,06	2,50	
Molestias al comer	Hombre	38	3,97	2,07	0,977
	Mujer	68	3,99	1,95	

Tabla 63. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas específicas en función del sexo. (DE: desviación estándar).

**b. Hábito tabáquico.**

No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales en función del hábito tabáquico (Tabla 64).

Hábito tabáquico	Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales			
	N	Media	DE	p (ANOVA)
No fumador	136	11,39	8,90	0,423
Fumador	41	11,10	9,32	
Ex fumador	192	10,16	8,23	

Tabla 64. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales en función del hábito tabáquico.

Tampoco se encuentran diferencias significativas al analizar las intensidades medias de las alteraciones orales subjetivas específicas, aunque se observan mayores puntuaciones en dolor, disgeusia y xerostomía en los pacientes que no fuman (incluyendo los ex fumadores) y mayores molestias al hablar y al comer en los pacientes fumadores (Tabla 65).

Tabaco		N	Media	DE	p (ANOVA)
Dolor oral	No fumador	53	4,04	2,30	0,692
	Fumador	15	4,00	2,47	
	Ex fumador	53	4,15	2,17	
Disgeusia	No fumador	90	5,92	2,85	0,957
	Fumador	26	5,42	2,48	
	Ex fumador	112	5,88	2,60	
Xerostomía	No fumador	101	5,21	2,34	0,894
	Fumador	32	5,09	2,31	
	Ex fumador	138	5,29	2,14	
Molestias al hablar	No fumador	29	3,90	2,33	0,797
	Fumador	9	4,33	3,80	
	Ex fumador	36	3,72	2,11	
Molestias al comer	No fumador	45	3,62	1,95	0,189
	Fumador	11	4,73	2,45	
	Ex fumador	50	4,14	1,87	

Tabla 65. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas específicas en función del hábito tabáquico. (DE: desviación estándar).

**c. Edad.**

Al relacionar la intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales y la edad se observó que aquellos pacientes con menor edad sufrían más efectos negativos, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 66).

	Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales				
	N	Media	DE	Correlación de pearson	p (Pearson)
<b>Edad estudio</b>	369	61,03	13,13	- 0,48	0,358
<b>Intensidad media</b>	369	10,72	8,6		

**Tabla 66. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales en función de la edad.**

En relación a las alteraciones orales específicas, tampoco se observa diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas. En todos los casos menos en las alteraciones del sabor la edad de los pacientes afectados era menor que la de los pacientes sin efectos secundarios subjetivos (Tabla 67).

	Intensidad de las alteraciones orales subjetivas específicas				
	N	Media	DE	Correlación de pearson	p (Pearson)
<b>Dolor</b>	121	4,08	2,24	-0,91	0,321
<b>Disgeusia</b>	228	5,85	2,68	0,86	0,196
<b>Xerostomía</b>	271	5,24	2,23	-0,18	0,763
<b>Molestias al hablar</b>	74	3,86	2,42	-0,52	0,658
<b>Molestias al comer</b>	106	3,98	1,98	-0,17	0,081

**Tabla 67. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas específicas en función de la edad.**

### 3.4.2 Indicadores relacionados con el cáncer.

#### a. Tipo de cáncer.

A pesar de no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de cáncer del paciente, observamos una gran variabilidad, entre el 3,14 de media de los pacientes con leucemia hasta el 16,00 de los pacientes con mieloma múltiple (Tabla 68)

Tipo de cáncer	Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales			p (ANOVA)
	N	Media	DE	
Cáncer de mama	79	12,70	9,45	0,168
Cáncer colorrectal	66	10,61	8,56	
Cáncer de pulmón	64	10,17	8,05	
Cáncer hepático	19	7,16	5,58	
Cáncer de páncreas	17	10,76	8,24	
Cáncer gastrointestinal	16	9,81	8,70	
Cáncer de útero	15	11,60	7,25	
Cáncer de ovarios	14	7,36	5,12	
Cáncer de próstata	5	11,00	6,00	
Otros tumores	27	11,19	9,07	
Linfoma no Hodgkin	28	12,00	10,90	
Linfoma Hodgkin	9	9,33	4,47	
Leucemia linfocítica crónica	7	3,14	3,44	
Mieloma múltiple	3	16,00	16,37	

Tabla 68. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales en función del tipo de cáncer. (DE: desviación estándar).

Con respecto a las alteraciones orales subjetivas específicas, tan sólo se observa diferencias estadísticamente significativas en la categoría de xerostomía. Aunque en el resto de categorías las diferencias no son estadísticamente significativas, también comprobamos que existe una gran variabilidad. Respecto a dolor, los pacientes más afectados son aquellos con mieloma múltiple y cáncer de páncreas, seguidos de cáncer de mama. En el caso de la disgeusia, comprobamos puntuaciones de hasta 7 sobre 10 en pacientes con cáncer de próstata y de 6,94 en pacientes con linfoma no Hodgkin. Sin embargo, los pacientes con cáncer de próstata son los que menos intensidad respecto a la sequedad bucal refieren (3,80), lo que contrasta con pacientes con mieloma múltiple (7,00) y linfoma no Hodgkin (6,72). En las alteraciones al hablar, destaca la gran variabilidad existente entre la puntuación media de 1 referida por los pacientes con cáncer de próstata y el 6,17 de los pacientes con otros tumores sólidos (Tabla 69).

	Tipo de cáncer	N	Media	DE	P (ANOVA)
Dolor	Cáncer de mama	30	4,07	2,47	0,656
	Cáncer colorrectal	27	3,85	1,95	
	Cáncer pulmón	19	3,68	2,02	
	Cáncer hepático	3	4,00	2,64	
	Cáncer páncreas	3	4,67	3,05	
	Cáncer gastrointestinal	6	4,17	3,12	
	Cáncer útero	7	3,14	1,06	
	Cáncer ovario	3	3,33	2,30	
	Cáncer próstata	1	3,00		
	Otros tumores	6	6,00	2,19	
	Linfoma No Hodgkin	11	4,36	2,20	
	Linfoma Hodgkin	4	5,50	3,41	
	Leucemia linfocítica crónica	0			
	Mieloma múltiple	1	6,00		
Disgeusia	Cáncer de mama	54	6,15	2,86	0,81
	Cáncer colorrectal	38	5,79	2,54	
	Cáncer pulmón	41	5,95	2,40	
	Cáncer hepático	10	5,10	2,72	
	Cáncer páncreas	13	5,38	2,46	
	Cáncer gastrointestinal	10	4,90	2,92	
	Cáncer útero	10	5,60	2,91	
	Cáncer ovario	8	4,75	2,81	
	Cáncer próstata	4	7,00	1,15	
	Otros tumores	15	5,53	2,44	
	Linfoma No Hodgkin	17	6,94	3,01	
	Linfoma Hodgkin	4	5,50	3,41	
	Leucemia linfocítica crónica	2	5,00	4,24	
	Mieloma múltiple	2	6,00	5,65	
Xerostomía	Cáncer de mama	65	5,69	2,16	0,014
	Cáncer colorrectal	48	4,73	2,35	
	Cáncer pulmón	45	5,27	2,00	
	Cáncer hepático	13	4,15	2,23	
	Cáncer páncreas	13	5,31	1,84	
	Cáncer gastrointestinal	10	6,00	1,82	
	Cáncer útero	12	5,67	1,92	
	Cáncer ovario	10	4,20	2,04	
	Cáncer próstata	5	3,80	2,04	
	Otros tumores	21	4,76	2,60	
	Linfoma No Hodgkin	18	6,72	2,29	
	Linfoma Hodgkin	6	4,33	1,96	
	Leucemia linfocítica crónica	3	4,00	2,00	
	Mieloma múltiple	2	7,00	1,41	

Efecto secundario	Tipo de cáncer	N	Media	DE	p (ANOVA)
Molestias al hablar	Cáncer de mama	15	4,33	2,89	0,225
	Cáncer colorrectal	16	3,56	2,36	
	Cáncer pulmón	14	3,36	2,46	
	Cáncer hepático	3	3,67	2,08	
	Cáncer páncreas	3	3,00	1,00	
	Cáncer gastrointestinal	1	5,00		
	Cáncer útero	4	2,00	0,00	
	Cáncer ovario	3	2,00	1,00	
	Cáncer próstata	1	1,00		
	Otros tumores	6	6,17	2,63	
	Linfoma No Hodgkin	5	5,40	1,67	
	Linfoma Hodgkin	1	4,00		
	Leucemia linfocítica crónica	0			
	Mieloma múltiple	2	4,50	0,70	
Molestias al comer	Cáncer de mama	27	4,22	1,98	0,693
	Cáncer colorrectal	20	4,60	2,08	
	Cáncer pulmón	16	3,31	1,74	
	Cáncer hepático	3	2,67	1,15	
	Cáncer páncreas	5	4,20	1,48	
	Cáncer gastrointestinal	5	3,60	2,60	
	Cáncer útero	5	4,00	1,41	
	Cáncer ovario	3	2,33	0,57	
	Cáncer próstata	1	4,00		
	Otros tumores	10	4,60	2,83	
	Linfoma No Hodgkin	6	3,67	1,96	
	Linfoma Hodgkin	3	3,33	1,15	
	Leucemia linfocítica crónica	0			
	Mieloma múltiple	2	3,50	2,12	

Tabla 69. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas específicas en función del tipo de cáncer. (DE: desviación estándar).

## b. Tratamiento de quimioterapia.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la intensidad de los efectos secundarios en función del tipo de tratamiento de quimioterapia, aunque sí se observa de nuevo una gran variabilidad, con intensidades que varían desde 5,60 hasta 17,67 (Tabla 70).

Tipo de tratamiento de quimioterapia	N	Media	DE	p (ANOVA)
Antimetabolitos	35	9,34	8,033	0,398
Antraciclinas	5	5,60	5,177	
Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no clásico + alcaloide de vinca	9	8,78	4,944	
Antraciclinas + análogos platino	6	9,00	8,944	
Antraciclinas + agente alquilante	30	13,53	9,442	
Antraciclinas + agente alquilante + alcaloide de vinca	18	14,17	12,113	
Antraciclinas + agente alquilante + antimetabolito	12	7,58	7,868	
Agente alquilante	12	7,83	6,807	
Análogo platino	34	8,82	7,767	
Análogo platino + antimetabolito	42	10,57	9,836	
Análogo platino + antimetabolito + inhibidor topoisomerasa I	5	14,40	6,387	
Análogo platino + epipodofilotoxina	8	12,38	8,895	
Análogo platino + alcaloide de vinca	3	12,67	8,386	
Taxanos	60	11,43	8,807	
Taxanos + antimetabolitos	6	15,33	8,140	
Taxanos + análogo platino	27	11,52	9,204	
Inhibidor topoisomerasa I	11	10,55	6,378	
Inhibidor topoisomerasa I + antimetabolito	25	9,52	5,966	
Alcaloide de vinca	3	5,33	6,110	
Alcaloide de vinca + antimetabolito	3	17,67	2,082	
Alcaloide de vinca + agentes alquilantes	4	7,50	8,813	
Otras combinaciones	11	11,36	9,698	

Tabla 70. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales en función del tratamiento de quimioterapia.  
(DE: desviación estándar).

Tampoco se encuentran diferencias significativas en las alteraciones orales subjetivas específicas, aunque de nuevo existe una grandísima variabilidad entre las diferentes combinaciones de fármacos (Tabla 71)

		N	Media	DE	P (ANOVA)
Dolor	Antimetabolitos	11	3,64	1,80	0,884
	Antraciclinas	0			
	Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no clásico + alcaloide de vinca	4	5,50	3,41	
	Antraciclinas + análogos platino	3	3,33	1,15	
	Antraciclinas + agente alquilante	13	4,31	2,59	
	Antraciclinas + agente alquilante + alcaloide de vinca	10	5,20	2,74	
	Antraciclinas + agente alquilante + antimetabolito	4	3,75	2,36	
	Agente alquilante	2	4,00	2,82	
	Análogo platino	8	4,00	2,13	
	Análogo platino + antimetabolito	15	3,67	1,79	
	Análogo platino + antimetabolito + inhibidor topoisomerasa I	0			
	Análogo platino + epipodofilotoxina	2	3,50	2,12	
	Análogo platino + alcaloide de vinca	1	6,00		
	Taxanos	18	3,83	2,14	
	Taxanos + antimetabolitos	2	5,00	4,24	
	Taxanos + análogo platino	9	4,44	3,28	
	Inhibidor topoisomerasa I	5	3,00	1,73	
	Inhibidor topoisomerasa I + antimetabolito	10	3,50	1,84	
	Alcaloide de vinca	0			
	Alcaloide de vinca + antimetabolito	2	6,00	0,00	
	Alcaloide de vinca + agentes alquilantes	0			
	Otras combinaciones	2	5,00	1,41	
Disgeusia	Antimetabolitos	21	5,43	2,58	0,13
	Antraciclinas	3	4,67	3,05	
	Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no clásico + alcaloide de vinca	5	5,00	3,16	
	Antraciclinas + análogos platino	3	5,67	1,52	
	Antraciclinas + agente alquilante	18	6,83	2,72	
	Antraciclinas + agente alquilante + alcaloide de vinca	10	7,50	3,17	
	Antraciclinas + agente alquilante + antimetabolito	7	3,71	1,70	
	Agente alquilante	7	4,57	2,22	
	Análogo platino	17	5,41	2,89	
	Análogo platino + antimetabolito	28	5,75	2,54	
	Análogo platino + antimetabolito + inhibidor topoisomerasa I	4	8,75	1,50	
	Análogo platino + epipodofilotoxina	6	5,50	2,66	
	Análogo platino + alcaloide de vinca	2	4,50	2,12	
	Taxanos	39	6,31	2,72	
	Taxanos + antimetabolitos	6	7,00	2,09	
	Taxanos + análogo platino	18	5,22	3,04	
	Inhibidor topoisomerasa I	7	6,43	2,57	
	Inhibidor topoisomerasa I + antimetabolito	16	4,81	1,87	
	Alcaloide de vinca	2	5,00	1,41	
	Alcaloide de vinca + antimetabolito	2	7,50	3,53	
	Alcaloide de vinca + agentes alquilantes	1	5,00		
	Otras combinaciones	6	7,17	3,12	



	Combinación de fármacos	N	Media	DE	p (ANOVA)
Xerostomia	Antimetabolitos	26	4,58	2,36	0,311
	Antraciclinas	3	4,00	2,00	
	Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no clásico + alcaloide de vinca	5	3,60	0,89	
	Antraciclinas + análogos platino	4	4,75	2,50	
	Antraciclinas + agente alquilante	28	5,36	2,24	
	Antraciclinas + agente alquilante + alcaloide de vinca	12	6,83	2,44	
	Antraciclinas + agente alquilante + antimetabolito	8	5,38	2,56	
	Agente alquilante	8	4,13	2,16	
	Análogo platino	22	4,77	2,18	
	Análogo platino + antimetabolito	26	5,35	2,33	
	Análogo platino + antimetabolito + inhibidor topoisomerasa I	5	6,20	2,04	
	Análogo platino + epipodofilotoxina	6	6,17	1,94	
	Análogo platino + alcaloide de vinca	2	7,00	1,41	
	Taxanos	46	5,54	2,37	
	Taxanos + antimetabolitos	5	6,00	0,70	
	Taxanos + análogo platino	21	5,29	2,21	
	Inhibidor topoisomerasa I	10	4,60	1,95	
	Inhibidor topoisomerasa I + antimetabolito	19	4,74	1,91	
	Alcaloide de vinca	1	6,00		
	Alcaloide de vinca + antimetabolito	3	4,67	1,15	
	Alcaloide de vinca + agentes alquilantes	2	7,00	1,41	
	Otras combinaciones	9	5,67	2,44	
Molestias al hablar	Antimetabolitos	6	3,67	2,33	0,543
	Antraciclinas	0			
	Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no clásico + alcaloide de vinca	1	4,00		
	Antraciclinas + análogos platino	0			
	Antraciclinas + agente alquilante	5	4,60	2,19	
	Antraciclinas + agente alquilante + alcaloide de vinca	3	7,33	3,05	
	Antraciclinas + agente alquilante + antimetabolito	0			
	Agente alquilante	3	5,00	1,73	
	Análogo platino	7	3,00	2,08	
	Análogo platino + antimetabolito	10	3,40	2,45	
	Análogo platino + antimetabolito + inhibidor topoisomerasa I	1	2,00		
	Análogo platino + epipodofilotoxina	1	8,00		
	Análogo platino + alcaloide de vinca	1	6,00		
	Taxanos	18	3,44	2,70	
	Taxanos + antimetabolitos	1	3,00		
	Taxanos + análogo platino	6	4,17	3,12	
	Inhibidor topoisomerasa I	1	2,00		
	Inhibidor topoisomerasa I + antimetabolito	5	2,80	1,30	
	Alcaloide de vinca	0			
	Alcaloide de vinca + antimetabolito	1	4,00		
	Alcaloide de vinca + agentes alquilantes	2	5,50	0,70	
	Otras combinaciones	2	4,00	1,41	

Combinación de fármacos		N	Media	DE	P (ANOVA)
Molestias al comer	Antimetabolitos	8	4,00	1,51	0,475
	Antraciclinas	1	2,00		
	Antraciclina + antibiótico tumoral + agente alquilante no clásico + alcaloide de vinca	3	3,33	1,15	
	Antraciclinas + análogos platino	3	2,67	1,15	
	Antraciclinas + agente alquilante	12	4,50	2,15	
	Antraciclinas + agente alquilante + alcaloide de vinca	5	4,80	3,34	
	Antraciclinas + agente alquilante + antimetabolito	1	7,00		
	Agente alquilante	2	3,00	1,41	
	Análogo platino	12	4,17	2,32	
	Análogo platino + antimetabolito	11	5,00	1,89	
	Análogo platino + antimetabolito + inhibidor topoisomerasa I	1	4,00		
	Análogo platino + epipodofilotoxina	2	7,00	1,41	
	Análogo platino + alcaloide de vinca	1	3,00		
	Taxanos	15	3,60	1,72	
	Taxanos + antimetabolitos	2	3,50	2,12	
	Taxanos + análogo platino	11	3,73	2,28	
	Inhibidor topoisomerasa I	3	2,67	1,15	
	Inhibidor topoisomerasa I + antimetabolito	7	3,14	1,06	
	Alcaloide de vinca	0			
	Alcaloide de vinca + antimetabolito	2	4,00	2,82	
	Alcaloide de vinca + agentes alquilantes	0			
	Otras combinaciones	4	3,25	1,50	

Tabla 71. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas específicas en función del tratamiento de quimioterapia.  
(DE: desviación estándar).

**c. Número de ciclos recibidos.**

Respecto al número de ciclos de quimioterapia recibidos por el paciente se encuentran diferencias estadísticamente significativas, observándose que según aumenta el número de ciclos aumenta la intensidad de los efectos secundarios (Tabla 72).

Número de ciclos recibidos	Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales			
	N	Media	DE	p (ANOVA)
1	104	7,58	7,25	<0,001
2	71	10,08	7,38	
3	53	12,85	9,64	
4	39	15,08	9,77	
5	14	11,79	9,41	
6	24	10,92	8,99	
7	14	8,86	9,14	
8	6	17,67	8,48	
9	2	21,00	22,63	
≥10	42	11,48	6,93	

**Tabla 72. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales en función del número de ciclos. (DE: desviación estándar).**

Sin embargo, si analizamos los resultados de las medias en las alteraciones orales específicas no se observan diferencias estadísticamente significativas, aunque sí se comprueba que las medias de intensidad de los síntomas van aumentando a la vez que el número de ciclos (Tabla 73).

	Nº de ciclos	N	Media	DE	p (ANOVA)
<b>Dolor</b>	1	29	3,45	2,13	0,563
	2	14	4,21	1,84	
	3	21	4,38	2,71	
	4	14	5,21	2,63	
	5	4	3,75	1,70	
	6	5	3,80	0,44	
	7	6	4,17	3,25	
	8	5	5,00	2,44	
	9	1	4,00		
	≥10	22	3,73	1,85	
<b>Disgeusia</b>	1	51	5,35	2,84	0,052
	2	47	5,28	2,20	
	3	35	5,66	2,49	
	4	33	6,82	3,00	
	5	10	6,90	1,79	
	6	15	6,73	2,73	
	7	8	4,13	2,69	
	8	4	6,75	1,25	
	9	1	8,00		
	≥10	24	6,29	2,92	
<b>Xerostomía</b>	1	64	4,73	2,10	0,262
	2	53	5,57	2,13	
	3	42	5,57	2,31	
	4	32	5,66	2,19	
	5	9	5,22	2,22	
	6	18	5,61	2,27	
	7	8	5,75	1,66	
	8	5	5,40	2,30	
	9	2	6,00	4,24	
	≥10	38	4,55	2,44	
<b>Molestias al hablar</b>	1	11	3,64	2,37	0,362
	2	10	4,40	2,36	
	3	13	4,46	2,14	
	4	12	4,83	2,98	
	5	6	2,83	1,83	
	6	6	2,83	2,63	
	7	1	4,00		
	8	5	3,80	2,49	
	9	2	5,50	4,95	
	≥10	8	2,25	1,16	
<b>Molestias al comer</b>	1	19	3,79	1,65	0,154
	2	20	3,50	1,39	
	3	20	4,95	2,54	
	4	11	4,64	2,58	
	5	4	4,25	1,70	
	6	8	3,00	1,51	
	7	4	4,00	2,82	
	8	2	4,00	0,00	
	9	1	7,00		
	≥10	17	3,41	1,54	

Tabla 73. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas específicas en función del número de ciclos. (DE: desviación estándar).

### 3.4.3 Indicadores relacionados con la salud oral.

#### a. Última visita al dentista.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales ni específicas en cuanto a la última visita al dentista (Tablas 74 y 75).

Última visita al dentista	Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales			
	N	Media	DE	p (ANOVA)
<6 meses	123	11,03	8,97	0,809
6 meses - 1 año	92	11,13	8,64	
1 año - 2 años	70	10,83	8,48	
2 años - 5 años	33	9,97	7,48	
> 5 años	51	9,53	8,65	

Tabla 74. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales en función de la última visita al dentista.

Última visita dentista		N	Media	DE	p (ANOVA)
Dolor oral	<6 meses	40	4,30	2,50	0,708
	6 meses - 1 año	30	3,83	2,21	
	1 año – 2 años	25	3,72	2,03	
	2 años – 5 años	11	4,09	1,51	
	>5 años	15	4,60	2,50	
Disgeusia	<6 meses	76	5,93	2,84	0,581
	6 meses - 1 año	61	5,56	2,48	
	1 año – 2 años	45	5,60	2,86	
	2 años – 5 años	20	6,55	2,54	
	>5 años	26	6,15	2,46	
Xerostomía	<6 meses	94	5,21	2,19	0,756
	6 meses - 1 año	69	5,52	2,33	
	1 año – 2 años	52	5,17	2,16	
	2 años – 5 años	21	5,00	2,62	
	>5 años	35	4,97	2,03	
Molestias al hablar	<6 meses	23	4,35	3,03	0,434
	6 meses - 1 año	16	4,38	2,33	
	1 año – 2 años	18	3,06	1,83	
	2 años – 5 años	8	3,63	2,13	
	>5 años	9	3,56	2,00	
Molestias al comer	<6 meses	33	4,36	1,93	0,472
	6 meses - 1 año	30	3,97	2,22	
	1 año – 2 años	25	3,56	1,82	
	2 años – 5 años	6	3,17	1,60	
	>5 años	12	4,25	2,00	

Tabla 75. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas específicas en función de la última visita al dentista. (DE: desviación estándar).

**b. Cepillado diario.**

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales ni específicas en cuanto al cepillado diario. (Tablas 76 y 77).

Cepillado diario	Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales			
	N	Media	DE	p (ANOVA)
3 veces/día	187	11,53	9,05	0,232
2 veces/día	122	10,25	8,20	
1 vez/día	50	8,92	7,96	
< 1 vez/día	10	10,10	6,98	

Tabla 76. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales en función del cepillado diario.

Aunque no se encuentran diferencias significativas en ninguna categoría, se comprueba que en dolor, disgeusia y xerostomía los pacientes que refieren lavarse de manera ocasional (menos de una vez al día), presentan mayor intensidad de los efectos secundarios (Tabla 77).

Cepillado diario		N	Media	DE	p (ANOVA)
Dolor oral	3 veces/día	62	4,42	2,564	0,322
	2 veces/ día	45	3,69	1,917	
	1 vez/ día	12	3,67	1,497	
	<1 vez/ día	2	5,00	1,414	
Disgeusia	3 veces/día	125	5,88	2,611	0,947
	2 veces/ día	68	5,82	2,823	
	1 vez/ día	28	5,64	2,792	
	<1 vez/ día	7	6,29	2,690	
Xerostomía	3 veces/día	144	5,38	2,209	0,560
	2 veces/ día	89	4,97	2,213	
	1 vez/ día	31	5,26	2,366	
	<1 vez/ día	7	5,57	2,637	
Molestias al hablar	3 veces/día	37	4,11	2,612	0,440
	2 veces/ día	26	3,96	2,375	
	1 vez/ día	9	3,00	1,803	
	<1 vez/ día	2	2,00	<0,001	
Molestias al comer	3 veces/día	54	4,09	2,217	0,630
	2 veces/ día	35	4,09	1,869	
	1 vez/ día	16	3,38	1,360	
	<1 vez/ día	1	4,00	<0,001	

Tabla 77. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas específicas en función del cepillado diario. (DE: desviación estándar).

### c. Riesgo de enfermedades periodontales.

Al analizar la relación entre la intensidad de las alteraciones orales específicas globales con el riesgo de enfermedades periodontales, observamos que según aumenta el riesgo aumenta también la media total referida por los pacientes. Se encuentran diferencias significativas entre los tres grupos de riesgo de enfermedades periodontales ( $p < 0,001$ ), tanto de manera general como analizando las correcciones de Bonferroni (Tabla 78, Figura 7).

Riesgo enfermedades periodontales	N	Media	DE	p (ANOVA)	p (post-hoc)
Riesgo bajo	62	7,58	6,52	<0,001	0,014 (1)
Riesgo moderado	225	11,05	8,61		<0,001 (2)
Riesgo alto	50	14,32	9,8		0,042 (3)

Tabla 78. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales en función del riesgo de enfermedades periodontales. (1) Riesgo bajo vs riesgo moderado; (2) riesgo bajo vs riesgo alto; (3) riesgo moderado vs riesgo alto. (DE: desviación estándar)

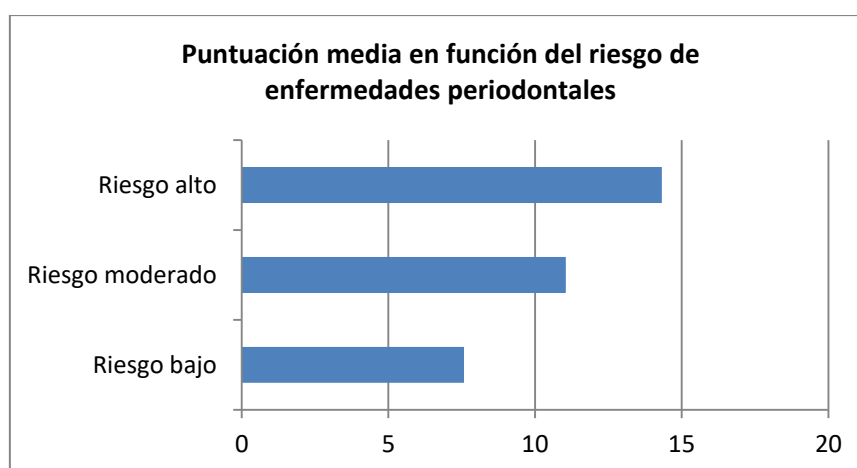


Figura 7. Puntuación media (EVA) en función del riesgo de enfermedades periodontales.

Si analizamos la puntuación de la EVA en cada uno de los efectos reportados por el paciente, observamos que se encuentran diferencias significativas en las categorías de dolor, disgeusia y xerostomía, no siendo así en relación a las molestias al hablar y al comer. En los tres primeros casos se encuentran siempre diferencias significativas entre los pacientes con riesgo bajo y riesgo alto, así como en la categoría de xerostomía entre riesgo bajo y riesgo moderado de enfermedades periodontales. En cualquier caso, en todas las variables se observa que la puntuación media aumenta según aumenta el riesgo de enfermedades periodontales (Tabla 79, Figura 8).

	Riesgo enfermedades periodontales	N	Media	DE	P (ANOVA)	p (post-hoc)
<b>Dolor</b>	<b>Riesgo bajo</b>	62	0,74	1,639	0,007	0,248 (1)
	<b>Riesgo moderado</b>	225	1,31	2,328		0,005 (2)
	<b>Riesgo alto</b>	50	2,10	2,597		0,077 (3)
<b>Disgeusia</b>	<b>Riesgo bajo</b>	62	3,03	3,046	0,017	0,846 (1)
	<b>Riesgo moderado</b>	225	3,58	3,569		0,017 (2)
	<b>Riesgo alto</b>	50	4,90	3,893		0,051 (3)
<b>Xerostomía</b>	<b>Riesgo bajo</b>	62	2,66	2,799	<0,001	0,004 (1)
	<b>Riesgo moderado</b>	225	4,02	2,941		<0,001 (2)
	<b>Riesgo alto</b>	50	4,98	2,945		0,109 (3)
<b>Molestias al hablar</b>	<b>Riesgo bajo</b>	62	0,48	1,686	0,311	0,497 (1)
	<b>Riesgo moderado</b>	225	0,87	2,046		0,541 (2)
	<b>Riesgo alto</b>	50	0,98	1,755		1,000 (3)
<b>Molestias al comer</b>	<b>Riesgo bajo</b>	62	0,66	1,366	0,103	0,130 (1)
	<b>Riesgo moderado</b>	225	1,27	2,235		0,242 (2)
	<b>Riesgo alto</b>	50	1,36	2,202		1,000 (3)

Tabla 79. Intensidad de las alteraciones orales subjetivas específicas Media de puntuación de la EVA en función del riesgo periodontal por categorías. (1) Riesgo bajo vs riesgo moderado; (2) riesgo bajo vs riesgo alto; (3) riesgo moderado vs riesgo alto.

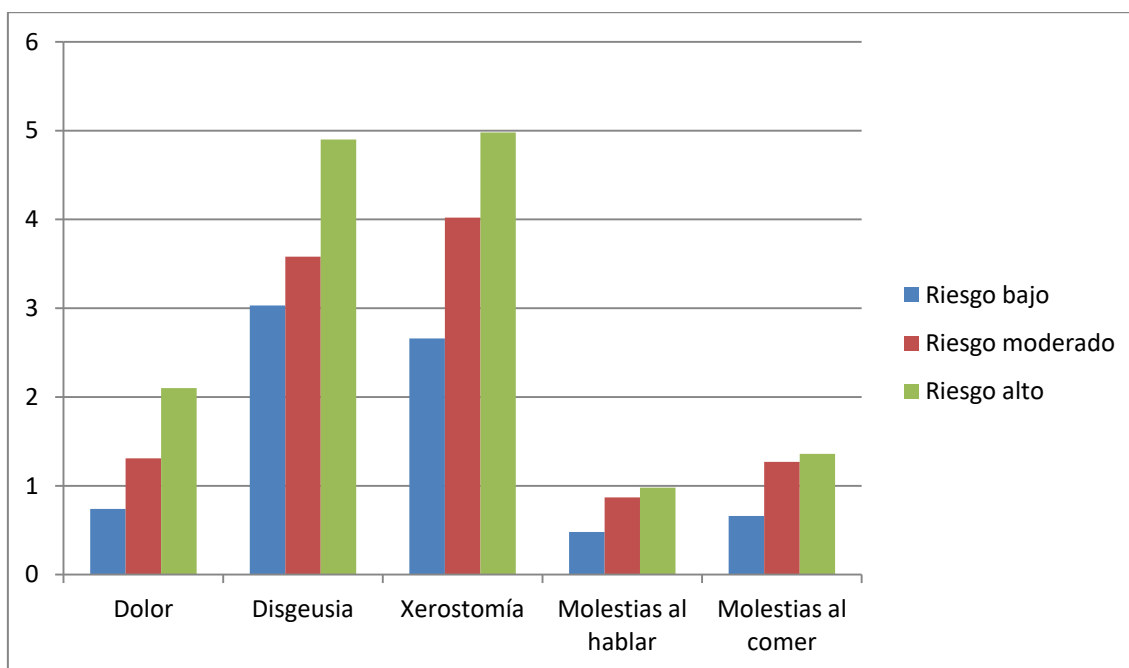


Figura 8. Evolución de las puntuaciones medias en relación con el riesgo de enfermedades periodontales.





## **IV. DISCUSIÓN**



El objetivo principal del presente estudio fue calcular la prevalencia de alteraciones orales secundarias al tratamiento con quimioterapia en un grupo de pacientes con cáncer en el Hospital de La Paz de Madrid (España) en el momento que estaban recibiendo los ciclos de quimioterapia.

Para ello, se realizó una exploración oral con el propósito de obtener una valoración objetiva de las alteraciones orales de la quimioterapia siguiendo la guía desarrollada por Eilers y cols, que está diseñada específicamente para la exploración de la cavidad oral en ambiente hospitalario cuando no es posible realizar una exploración en un sillón dental (91).

Para completar esta información, se pidió a los pacientes que valoraran de manera subjetiva y mediante una escala visual analógica, su percepción sobre dolor, alteración del sabor, sensación de boca seca, molestias al hablar y molestias al tragar. Estos son los efectos secundarios de la quimioterapia más frecuentemente referidos en la literatura y que no están contemplados específicamente en la guía de Eilers y cols (91).

Además, se analizó la posible aparición de todas estas alteraciones, tanto objetivas como subjetivas, con una serie de indicadores de riesgo, de tipo demográfico, asociados con el propio cáncer y asociados con la salud oral.

Los resultados de nuestro estudio mostraron que aproximadamente en el 90% de los pacientes se detectaron efectos adversos de la quimioterapia a nivel oral, tanto objetivos como subjetivos. La prevalencia de alteraciones orales objetivas, valoradas por el profesional mediante la exploración de la cavidad oral fue del 86,99% (IC 95%: 83,54; 90,44%), mientras que la prevalencia de alteraciones orales subjetivas valoradas por el propio paciente fue de 89,70% (IC 95%: 86,59%; 92,82%). Las alteraciones orales objetivas más frecuentes fueron la sequedad oral y la saliva escasa o espesa, mientras que entre los subjetivos destacaron la xerostomía y la disgeusia.

Respecto a los indicadores de riesgo, en el caso de las alteraciones orales objetivas se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el número de ciclos recibidos y el riesgo de enfermedades periodontales, mientras que en las subjetivas se encontraron en relación con el sexo, la edad y el número de ciclos recibidos. En el caso de las alteraciones orales tanto objetivas como subjetivas específicas las correlaciones encontradas fueron múltiples.

## **1. Prevalencia de alteraciones orales objetivas**

La prevalencia de alteraciones orales objetivas, valoradas por el examinador siguiendo la guía de Eilers y cols (91) fue de 86,99%, cifra que es superior a la encontrada por otros estudios clásicos, como el de Sonis y cols, con un 31,2% en una muestra de 80 pacientes (21) o el de Andersson y cols, que, usando la misma guía de exploración que en nuestro estudio, encontraron que un 64% de sus 16 pacientes con cánceres hematológicos sufrieron alteraciones secundarias a la quimioterapia (60). Sin embargo, otros autores encuentran unas cifras de prevalencia similares a las estimadas en el presente estudio, como Fayle y cols, con un 93% en una muestra de 43 pacientes infantiles con cáncer (45), Jobbings y cols, que estiman que un 89% de sus 197 pacientes con cánceres terminales tratados con quimioterapia sufrieron alteraciones orales (25), Çakmak y cols, que determinan una prevalencia de 81,6% (19) o Yenugadhati y cols que estiman una prevalencia del 86,1% en una población Saudí (64).

Esta variabilidad se pueden deber a las diferencias en el tamaño muestral de los estudios, así como en las diferentes poblaciones estudiadas, ya que se incluyen pacientes hematológicos (60), pacientes pediátricos (45) y pacientes con tumores terminales (25). Destacan la similitud de nuestros resultados de prevalencia de alteraciones orales objetivas con los encontrados por Çakmak y cols en población turca, aunque en su estudio sólo incluya pacientes mayores de 65 años, lo que podría explicarse porque en nuestro estudio, a pesar de incluirse pacientes adultos a partir de 18 años, nuestra media de edad está por encima de los 60 años (19).

Además de las diferencias en las poblaciones estudiadas, es importante destacar la falta de uniformidad respecto al tipo de alteraciones estudiadas, es decir, cada uno de los estudios incluyó en las alteraciones orales las que consideraron más importantes. En nuestro caso se decidió complementar las alteraciones objetivas valoradas en con la guía de Eilers (91) con los efectos secundarios más referidos en la literatura, para poder obtener una visión global de los problemas secundarios a los tratamientos de quimioterapia a nivel oral.

La guía de valoración oral desarrollada por Eilers y cols (91) permite analizar ocho variables diferentes para poder obtener una visión global del estado oral. Estas variables específicas incluyen la capacidad de tragar, el estado de los labios, la lengua, la saliva, las membranas mucosas, las encías, los dientes y la voz. Esta guía es la única validada para realizar una valoración del estado de la cavidad oral en un medio hospitalario como es el hospital de día del Servicio de Oncología del Hospital Universitario La Paz (Madrid). Sin embargo, presenta algunas limitaciones, como es su baja especificidad y que en algunos casos dependes de las respuestas subjetivas del paciente, como por ejemplo en las alteraciones al tragar (60). No

obstante, para poder alcanzar el tamaño muestral estimado era indispensable realizar el estudio en el Hospital de Día donde no hay sillones dentales, y por ello se utilizó esta guía.

La primera de las alteraciones orales específicas incluidas en la guía de valoración de la cavidad oral fue la **capacidad para tragar**. Nuestros resultados mostraron que un 18,4% de los participantes tenían dificultad o molestias al tragar, pero en ningún paciente la imposibilidad era total. Estos datos son similares a los presentados por Mercadante y cols, con una prevalencia estimada del 15%, de Amézaga y cols, que la encuentran en el 16,6% de sus pacientes y de Çakmak y cols, que lo hacen en el 11,6% (19, 29, 41). Sin embargo, hay otros autores encuentran que encuentran cifras más altas, como el 36% de Sweeney y cols, aunque en este caso estudian las alteraciones en pacientes tratados con quimioterapia para casos de enfermedad terminal (16), mientras que en nuestro estudio se incluyeron pacientes con cánceres en todo tipo de estadios. A pesar de no ser una alteración demasiado frecuente, afecta en gran medida a la calidad de vida (41).

Respecto a las **alteraciones labiales**, los resultados del estudio determinaron que un 54,2% de los pacientes presentaban labios secos, agrietados o inflamados, mientras que en tan sólo un 1,1% de los casos se observaron labios ulcerados o sangrantes. Estos resultados son similares a los encontrados por Ramírez y cols, que encuentran que un 66% de sus pacientes sufrieron lesiones labiales tales como queilitis exfoliativa, asociándose además en algunas ocasiones a lesiones por herpes simple (59) y los de Çakmak y cols, que encuentran una prevalencia de alteraciones labiales en el 41,5% (19). Otros autores encuentran cifras menores, entre un 25 y un 31,3%, aunque en ambos casos sus estudios comprendieron únicamente pacientes con cánceres hematológicos (58, 60).

Una de las limitaciones de la guía de valoración de la cavidad oral de Eilers y cols (91) es su falta de especificidad en algunas de las categorías, como por ejemplo en las **alteraciones linguales** (60, 92). En relación a las mismas, tan sólo el 40% de nuestros pacientes mostraron algún tipo de efecto secundario en la lengua, siendo los más frecuentes la pérdida de papilas, eritema y lengua saburral. La prevalencia de alteraciones linguales encontradas en nuestro estudio es mucho mayor que la encontrada por Fayle y cols, que determinaron que un 16,3% de sus pacientes sufrieron lengua saburral, aunque no valoraron la presencia de úlceras o pérdida de papilas (45). En nuestro estudio la presencia o ausencia de infección por candida no se evaluó mediante un cultivo sino tan sólo mediante la exploración visual, tal y como describe la guía de exploración utilizada (91, 92) por lo que es posible que en muchos casos las alteraciones linguales fueran infra diagnosticadas, ya que, como describen Gomes y cols, tan

sólo un 9% del 26% de los pacientes que desarrollaron candidiasis en su estudio mostraron lesiones pseudomembranosas que podrían diagnosticarse a simple vista (58).

Para la valoración de las características de la **saliva** se pidió al paciente que formara saliva y abriera la boca. Con el depresor lingual se retiraba la lengua y se observaba la saliva presente, si era de carácter acuoso, más densa o viscosa o si estaba ausente (92). En un total de 165 pacientes (44,7%) la saliva encontrada fue escasa o viscosa, pero en ningún caso se observó una ausencia total de saliva. En el estudio de Andersson y cols, que utilizaron la misma guía de Eilers y cols (91) en pacientes hematológicos, únicamente encontraron alteraciones salivales en el 21% de los casos, aunque realizaron una modificación del protocolo de evaluación y valoraron el tipo saliva pidiéndole al paciente que masticara un trozo de parafina durante un minuto y después escupiera en un vaso medidor, analizando entonces el examinador el tipo de saliva resultante (60).

En relación a las **alteraciones en las mucosas orales**, tan sólo un 15,7% de nuestros pacientes presentaban eritema, mientras que en 5 pacientes (1,4%) se encontraron lesiones ulcerosas. Esto podría explicarse principalmente por el momento de realización de la exploración oral. Habitualmente las lesiones de mucositis secundarias a quimioterapia aparecen de 5 a 7 días después de la infusión de los fármacos, y desaparecen en la semana siguiente (49). En este estudio la exploración se realizó mientras el paciente estaba recibiendo la infusión de quimioterapia, entre 7 y 21 días después del ciclo anterior, por lo que en muchos casos es probable que las lesiones hubieran desaparecido o estuvieran presentes sólo de forma residual.

Respecto a las **alteraciones gingivales**, la exploración se realizó de manera visual y aplicando una pequeña presión en la encía con el depresor lingual, siguiendo los protocolos validados previamente (60, 92). Esta es una de las limitaciones del presente trabajo ya que no se analizaron las variables relacionadas con las encías con una sonda periodontal y en un sillón dental. Los resultados mostraron que un 24,9% de nuestros pacientes presentaban encías edematosas, pero sólo un 1,4% con sangrado espontáneo. Nuestros resultados son equivalentes a los encontrados por Andersson y cols utilizando la misma guía de exploración (60) y ligeramente superiores a los valorados por Fayle y cols en población pediátrica (45). Se ha descrito que durante el tratamiento de quimioterapia el sangrado gingival y el índice gingival aumentan, aunque suelen recuperar sus valores una vez termina el tratamiento (23, 86, 87). El aumento del sangrado y de las alteraciones gingivales durante el tratamiento de quimioterapia podrían deberse a la incapacidad de cepillarse por parte del paciente, tanto por la presencia de lesiones orales que provocan molestias al realizar el cepillado como por la

limitación de movimientos al llevar vías para la infusión de fármacos (como el port-a-cath) que llevan los pacientes en el pecho y que les previene de realizar movimientos amplios con los brazos. Además, la quimioterapia provoca una alteración de la flora bacteriana presente en la cavidad oral y de la respuesta autoinmune (12, 14), lo que podría provocar una proliferación de las bacterias causantes de problemas gingivales y el consiguiente aumento de sangrado e inflamación. Al retirar el tratamiento de quimioterapia y revertirse los cambios en la flora bacteriana, así como la mejora de la mielosupresión, desaparecerían los efectos secundarios a nivel de la encía.

En la exploración, se valoró el estado de **dientes**, prótesis y tejidos de soporte de las mismas. Un 39% de los pacientes presentaban placa o cálculo en los espacios interproximales, mientras que un 6% presentaba placa y/o cálculo de manera generalizada. De nuevo los resultados son comparables al estudio de Andersson y cols, que encuentran restos de placa y/o cálculo en el 40% de sus pacientes (60). Algunos estudios han descrito que durante el tratamiento de quimioterapia aumenta el acúmulo de placa en los dientes y/o encías (23, 86, 87), lo que de nuevo puede explicarse por la disminución del cepillado en aquellos pacientes que presentan limitaciones del movimiento o molestias al realizar las técnicas de cepillado dental habituales.

La última de las variables analizadas en la guía de Eilers y cols era el **estado de la voz** (91). Para ello se mantuvo una conversación con el paciente y se valoró si la voz era normal, si era profunda o ronca o incluso si el paciente mostraba molestias o imposibilidad para hablar (92). Los resultados concluyeron que un 27,9% de los pacientes tenían voz profunda o ronca, pero tan sólo un paciente tenía molestias importantes al hablar (0,3%). Las alteraciones de la voz encontradas en nuestro estudio son más frecuentes que en otros estudios (19, 45, 60), aunque debe ser tomada en cuenta la subjetividad de la valoración.



## 2. Prevalencia de alteraciones orales subjetivas

Para complementar la guía de Eilers y cols (91) se decidió pedirles a los pacientes que valoraran su percepción sobre los cinco efectos secundarios de la quimioterapia más referidos en la literatura, como son el dolor oral, la sensación de cambio en el sabor de los alimentos y/o de las bebidas, la sensación de boca seca, las molestias al hablar y las molestias al tragar mediante una escala visual analógica. La valoración subjetiva por parte del paciente es de gran importancia para conocer su percepción acerca de estas alteraciones, ya que están muy relacionadas con la calidad de vida (16, 66).

La prevalencia total de alteraciones orales subjetivas referidas por los pacientes fue de 89,70% (IC 95%: 86,59%; 92,82%), es decir, prácticamente el 90% de los pacientes puntuó al menos una de las categorías analizadas. Los datos sobre prevalencia de alteraciones orales subjetivas concuerdan con los resultados obtenidos en estudios similares (19, 25). Yenugadhati y cols en Arabia Saudí obtuvieron unos datos de prevalencia del 86,1%, en una muestra de pacientes similar a la nuestra, aunque en su caso la mayoría de los pacientes padecían cáncer de mama o de colon, siendo menor la presencia de otro tipo de tumores sólidos y cánceres hematológicos (64).

La primera de las alteraciones orales subjetivas específicas analizadas fue el dolor oral, que es un síntoma que a menudo se asocia con otras alteraciones secundarias al tratamiento de quimioterapia, como por ejemplo la mucositis, sobre todo en sus estadios más graves (18). En otros casos el dolor oral puede deberse al efecto neurotóxico de determinados fármacos, como algunos derivados de la vinca (93).

Un 32,8% de nuestros pacientes refirió haber sufrido **dolor**, cifra similar a la encontrada en pacientes norteamericanos (24), ingleses (25) y daneses (23). También hay estudios que encuentran porcentajes mucho menores, de alrededor del 5% (19, 21) y otros superiores al 45% (20, 26, 27). Esta gran variabilidad se debe principalmente a la diversidad entre las poblaciones estudiadas, y a que el dolor puede infra-diagnosticarse si no se pregunta al paciente específicamente por ello, o asumir que es un efecto asociado a otra complicación y no registrarlo independientemente (18, 63).

De manera similar ocurre al analizar los datos de la **disgeusia**; al tratarse de alteraciones con un carácter subjetivo muy elevado, existe una gran variabilidad entre los resultados de los diferentes estudios. En nuestro caso, la sensación de cambio en el sabor de los alimentos fue referida por un 61,8% de nuestros pacientes, resultados comparables a los encontrados por Wagland y cols, del 69% (26), Ponticelli y cols, del 64% (66) y ligeramente inferiores a los

encontrados por Bernhardson y cols del 75% (32) y Amézaga y cols del 76% (29). Esta es la alteración que nuestros pacientes valoraron como más molesta o que mayor sensación de malestar provocaba. Al disminuir la percepción de los sabores e incluso resultar desagradables, además de las alteraciones gastrointestinales presentes, hacía que su alimentación fuera poco agradable.

La **xerostomía** ha resultado el efecto secundario más referido por los pacientes del estudio, encontrándose en 271 de los 369 pacientes (73,4%).

La prevalencia entre nuestros pacientes con tumores sólidos fue del 75,2%, porcentaje ligeramente inferior al encontrado por Oneschuck y cols, en cuya muestra de 99 sujetos con tumores avanzados, el 88% desarrolló xerostomía secundaria al tratamiento con quimioterapia (18). En población española, Amézaga y cols hallaron un porcentaje del 63,6% de pacientes con xerostomía, que relacionaron con la presencia de otros síntomas, tales como mal sabor de boca o alteración del sabor de los alimentos (29). En el caso de cánceres hematológicos, la prevalencia de xerostomía tras el tratamiento de quimioterapia es del 44% (59), inferior a la encontrada entre nuestros pacientes (61,7%).

En la revisión sistemática de Jensen y cols de 2010, la prevalencia ponderada de xerostomía durante el tratamiento con quimioterapia era de un 49,9%, aunque concluyeron que la existía una gran divergencia entre los resultados de los diferentes estudios debido a la heterogeneidad en los tipos de cáncer analizados, los diferentes tratamientos de quimioterapia y el número de ciclos recibidos (40).

Muchos menos pacientes refirieron **alteraciones al comer y al hablar**, siendo las menos frecuentes en nuestro estudio, con tan sólo un 28,1% y un 20,1% respectivamente. En ambos casos se trata de alteraciones de carácter muy subjetivo, por lo que las estimaciones de otros estudios presentan una gran variabilidad.

En el caso de las alteraciones al comer, estudios previos han mostrado una prevalencia de entre un 11 y un 51% (16, 22), aunque debe ser tenido en cuenta que en los casos de prevalencias más altas se corresponden con muestras de pacientes con cánceres terminales (16, 25). En el caso de pacientes con todo tipo de tumores, Mercadante y cols encontraron una prevalencia de 15,4%, mientras que otros autores consideran que la afectación es aún menor, de alrededor del 11% (19, 22). En el caso de las alteraciones al hablar también existe una grandísima variabilidad, de entre el 5% y el 66%, de nuevo encontrándose la mayor afectación en pacientes con cánceres terminales (16, 19). Es importante resaltar que la alteración de la mucosa oral tiene que ser muy importante para que se produzcan molestias al hablar.

### 3. Intensidad de alteraciones orales subjetiva

Para la evaluación de las alteraciones orales subjetivas se pidió a los pacientes que indicaran la intensidad de cada uno de los síntomas en una escala visual analógica. El uso de estas escalas para el diagnóstico de los efectos secundarios nos permitió valorar tanto la prevalencia (el paciente refirió o no sufrir el efecto secundario) como la severidad de dicho efecto. El uso de escalas visuales analógicas es un método sencillo y económico que ha sido ampliamente estudiado y validado (18).

La primera de las alteraciones orales subjetivas específicas estudiada fue el **dolor** oral. La media referida por el total de nuestros pacientes fue de 1,34 (DE=2,30), comparables a las descritas por otros autores, como Chan y cols que determinaron una intensidad media del dolor de 1,97 (80). Si se excluye a aquellos pacientes que no padecieron dolor, la intensidad media registrada por los participantes del estudio fue de 4,08 (D= 2,24), inferior a la encontrada por otros autores, que establecieron una intensidad media en sus pacientes con dolor oral de 5,5 sobre 10 en ambos casos (18, 20).

En pacientes con cáncer de mama, Jensen y cols recogen datos de dolor en un 31%, porcentaje ligeramente inferior al encontrado entre nuestras pacientes, del 38%. Dentro del 31% de pacientes con dolor, un 16% padecieron dolor leve, un 4% dolor moderado y un 11% dolor severo. En nuestro caso, un 14,6% padecieron dolor leve, un 13,8% dolor moderado y tan sólo un 4,3% dolor severo. Aunque los porcentajes son tan sólo similares en cuanto al dolor leve, hay que tener en cuenta que la percepción del dolor es subjetiva; en nuestro estudio los pacientes se valieron de escalas visuales analógicas para valorarlo, mientras que en el estudio de Jensen y cols tan sólo les preguntaban si el dolor que habían sentido había sido leve, moderado o severo. (23)

Respecto a la intensidad de la **disgeusia**, si valoramos la media referida por el total de nuestros pacientes, los resultados muestran una puntuación de 3,61, que aumenta hasta un 5,85 si valoramos sólo los pacientes que refirieron haber sufrido alteraciones del gusto. Esta puntuación es la más alta entre todos los efectos secundarios referidos. Este hecho nos parece remarcable ya que esta alteración afecta a la calidad de vida diaria de los pacientes y a su correcta alimentación (66). Nuestros resultados son similares a los encontrados por Foltz y cols, cuyos pacientes estiman las molestias asociadas a las alteraciones del gusto con un 3,2 sobre 5, valorándola como la cuarta entre los 18 efectos secundarios más incómodos para el paciente (94).

La puntuación media en la EVA respecto a la **xerostomía**, fue de 3,85 en una escala de 0 a 10 (DE= 3,0), comparable al 3,66 descrito por Chan y cols (80). Si excluimos a aquellos pacientes que no refirieron haber sufrido boca seca, encontramos una puntuación media de 5,23 (DE =2,23), similar a la descrita por Mercadante y cols de 5,4 (41) y ligeramente inferior a la reportada por Oneschuk y cols de 6,2 (18). De nuestros 369 pacientes, 67 (18,5%) valoraron su xerostomía como grave, con una puntuación media de 8,34 (DE=0,84), lo que supone un factor importante en su calidad de vida, ya que puede afectar la capacidad de realizar actividades cotidianas como hablar o comer (16). Este porcentaje es similar al encontrado por Cleeland y cols, que concluyeron que un 19,1% de sus pacientes con cáncer de mama, un 15,7% de pacientes con cáncer de colon, un 15,9% de pacientes con cáncer de próstata y un 26,4% de sus pacientes con cáncer de pulmón sufrieron síntomas de boca seca de moderados a graves (95).

Cabe destacar las diferencias en la sensación de xerostomía reportada por los pacientes con diferentes tipos de cáncer ( $p = 0,014$ ). Los pacientes con tumores hematológicos, como mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin fueron los que presentaron las intensidades más altas, frente a los pacientes con tumores sólidos como cáncer de próstata o cáncer hepático, que refirieron una menor intensidad en la sensación de boca seca.

Por último, la intensidad media referida por los pacientes con **molestias al tragar** (106 pacientes) de nuestra muestra fue de 3,86 (DE=2,42), inferior a la referida por Mercadante y cols (41). Por otro lado, la media de **molestias al hablar** en el total de los pacientes del estudio (369 pacientes), fue de 0,78 (DE=1,88), de nuevo inferior a la encontrada en el estudio de Chan y cols, de 1,38 (80). Estas diferencias podrían ser debidas a la subjetividad en la medición de estas variables.

#### 4. Asociación de alteraciones orales objetivas y subjetivas con indicadores de riesgo

Tradicionalmente se ha asociado la aparición de efectos secundarios de la quimioterapia a nivel oral a diversos factores. Por un lado se considera que existen una serie de características intrínsecas del propio paciente que hacen que sean más susceptibles de padecer estas alteraciones, entre las que destacan el sexo, la edad y el hábito tabáquico. También se han considerado importantes en cuanto al papel en la aparición de efectos adversos el tipo de tumor para el que el paciente está siendo tratado así como el tratamiento del mismo, además del tiempo de tratamiento (número de ciclos) (21). Más recientemente, se ha comenzado a valorar el papel de la higiene oral y de la salud bucodental en los efectos secundarios, aunque de momento los estudios al respecto son limitados.

##### 4.1 Indicadores demográficos

###### a. Sexo

El sexo se ha considerado un indicador de riesgo en el desarrollo de diversos efectos secundarios a nivel oral, aunque la mayoría de los estudios no evalúan si hay diferencias significativas en cuanto a la prevalencia en general de alteraciones orales, si no que se centran en determinadas alteraciones específicas (21, 74). En el caso de las alteraciones orales globales, no encontramos diferencias significativas en cuanto al sexo en la evaluación por el examinador, lo cual estaba en consonancia con otros estudios similares (21, 59) . Sin embargo, al pedirles a los pacientes que dieran su valoración subjetiva, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, siendo mayor la prevalencia en mujeres que en hombres. Esto podría explicarse porque las mujeres tienen una mayor facilidad para referir efectos secundarios que los pacientes de sexo masculino (64).

Si analizamos las alteraciones orales objetivas específicas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en **alteraciones labiales, salivales, de encías y dientes**, de modo que las mujeres presentaban una mayor prevalencia de labios secos y / o agrietados y de saliva escasa o viscosa mientras que los hombres tenían mayores alteraciones gingivales y mayor acumulo de placa y / o cálculo tanto localizado como generalizado.

En nuestro estudio, un 62,2% de las mujeres presentaron labios secos o agrietados, frente a un 41,7% de los hombres ( $p= 0,007$ ). Estos datos son diferentes a los del estudio de Ramírez y cols, que no encuentran diferencias, aunque su muestra de pacientes fue de tan sólo 50 pacientes con cánceres hematológicos (59).

La **saliva escasa o viscosa** fue más frecuente en mujeres (50,7%) que en hombres (35,4%), con diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,004$ ). Este dato concuerda con los estudios acerca de sequedad bucal, hiposialia y xerostomía, que establecen que las mujeres padecen más este tipo de alteraciones, sobre todo en la etapa peri menopáusica (96). También se corresponde con los resultados de nuestro estudio, en el que hayamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de xerostomía entre mujeres y hombres.

Al analizar la relación de las **alteraciones gingivales y de los dientes** con respecto al sexo se observó que el 33,3% de los hombres sufrían alteraciones gingivales frente al 19,6% de las mujeres ( $p= 0,024$ ) y el 57,6% de los hombres presentaban restos de placa y / o cálculo entre sus dientes o de manera generalizada frente a un 37,3% de las mujeres. Estas diferencias deben ser analizadas más en profundidad y analizando también su relación con el hábito tabáquico. De manera habitual el hábito tabáquico es más frecuente en hombres, y este hábito provoca alteraciones a nivel de las encías, tanto disminuyendo el sangrado y el índice gingival como aumentando la profundidad de sondaje (97). Por lo tanto, podría sugerirse que las alteraciones gingivales y dentales encontradas más frecuentemente en hombres y en pacientes fumadores podrían deberse a las alteraciones periodontales que llevan asociadas y no al efecto del tratamiento con quimioterapia.

Respecto a las alteraciones orales subjetivas específicas se observó que en todos los casos la prevalencia en mujeres era mayor, aunque tan sólo fueran estadísticamente significativas las diferencias en el caso del dolor oral y de la xerostomía.

La presencia de **dolor** fue más citada por las mujeres (37,8%) que por los hombres (25,0%), existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,011$ ). Esto podría estar explicado por las diferencias en cuanto a la percepción de dolor en función del sexo de las personas, así como por la mayor facilidad de las mujeres para reconocer la presencia de dolor (98).

La **xerostomía** se ha asociado de manera tradicional al sexo femenino (96), y en nuestro estudio así se constata. Un 80,4% de las mujeres participantes refirieron síntomas de boca seca, frente a un 62,5% de los hombres, existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p = <0,001$ ). Además, numerosos autores afirman que la xerostomía podría estar íntimamente relacionada con otros efectos secundarios a la quimioterapia, tales como alteraciones labiales, alteraciones al hablar, alteraciones al tragar, etc. (16, 41, 59). Los resultados de nuestro estudio mostraron que un 38,0% de los pacientes que tenían xerostomía refirieron también

dolor oral, un 67,2% refirieron alteración en el sabor de los alimentos, un 24,7% alteraciones al hablar y un 33,6% alteraciones al comer. Mercadante y cols determinaron que un 25% de sus pacientes con boca seca referían también signos de disfagia, y un 65% mucositis (41). Por su parte, Sweeney y cols sobre pacientes terminales con tratamiento de quimioterapia y xerostomía, observaron que un 46% sufrían además problemas para hablar y un 36% para comer (16). Es importante recalcar que algunos de los pacientes que conformaron el estudio estaban tomando medicación para otras patologías sistémicas, tales como alteraciones psicológicas, hipertensión, alteraciones tiroideas, cuya medicación también podría influir en la xerostomía (58).

#### **b. Hábito tabáquico**

El segundo de los indicadores demográficos analizados fue el hábito tabáquico. Tradicionalmente se ha identificado el tabaco como un factor con impacto negativo en la salud oral y el estudio de Yenugadhati y cols determinó que los pacientes fumadores tenían un mayor riesgo de alteraciones orales (64). Sin embargo, en nuestro estudio tan sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las **alteraciones gingivales**, observándose que los fumadores presentan una mayor prevalencia de encías edematosas o inflamadas. Además, y aunque las diferencias no fueron significativas, los pacientes fumadores tenían más problemas para tragar, la saliva más espesa y mayor presencia de placa y cálculo en los dientes. Como se ha explicado previamente, sería necesario realizar más estudios para valorar si la aparición de mayores alteraciones en las encías en pacientes fumadores se debe al efecto de la quimioterapia o al hábito tabáquico, que pueda actuar como factor de confusión.

Destaca que tanto la prevalencia como la intensidad de la disgeusia fue mucho menor en pacientes fumadores que en no fumadores, similar a lo concluido por Zabernigg y cols en su estudio, lo que podría explicarse por una pérdida previa de la capacidad gustativa asociada al hábito tabáquico (38)

#### **c. Edad**

El tercer y último indicador demográfico analizado fue la edad de los pacientes. Se considera que los pacientes jóvenes suelen sufrir mayores complicaciones, ya que su recambio celular se produce a mayor velocidad (21). Analizando las alteraciones de manera global, Sonis y cols encuentran una mayor prevalencia de alteraciones orales en pacientes menores de 40

años que en mayores de esa edad (21) mientras que otros estudios no encuentran diferencias significativas respecto a la edad de los pacientes (59). Los propios resultados de nuestro estudio son contradictorios, ya que en el caso de las alteraciones objetivas no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad ( $p = 0,058$ ) y los pacientes sin alteraciones son más jóvenes de media que los pacientes con alteraciones (57,68 años frente a 61,53 años), mientras que en el caso de las alteraciones subjetivas sí se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,028$ ), con la media de edad de los pacientes no afectados por encima de los pacientes afectados (65,47 años frente a 60,52 años). La edad superior de los pacientes sin alteraciones orales subjetivas podría explicarse por una pérdida de las capacidades inherentes a la edad y que por tanto los cambios causados por la quimioterapia no se notaron de manera tan intensa. Por ejemplo, Bernhardsson y cols concluyeron que los pacientes ancianos presentaban menores alteraciones en el sentido del gusto y del olfato por la pérdida del gusto que se produce de manera fisiológica según pasan los años (32).



## **4.2 Indicadores relacionados con el cáncer**

Los indicadores relacionados con el cáncer pueden estar asociados al paciente, como es el tipo de cáncer o asociados al tratamiento, como son los fármacos de quimioterapia y el número de ciclos recibidos (74).

### **a. Tipo de cáncer**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de alteraciones orales ni objetivas ni subjetivas globales en función del tipo de cáncer del paciente, lo que concuerda con otros estudios (18) aunque en ambos casos la variabilidad entre los diferentes grupos es enorme. La falta de asociación podría deberse a que en algunos de los tipos de cánceres la muestra de pacientes es pequeña.

En el caso de las alteraciones orales objetivas globales, los pacientes con tumores sólidos más afectados fueron las pacientes con cáncer de útero, con un 100% de prevalencia de alteraciones orales objetivas. Sin embargo, en pacientes con cáncer de útero la prevalencia de estos efectos adversos disminuyó hasta el 71,4%. En el caso de los cánceres hematológicos, el 100% de los pacientes con linfoma tipo Hodgkin y con mieloma múltiple sufrieron alteraciones orales, frente al 82,1 de los pacientes con linfoma no Hodgkin y el 85,7% de los pacientes con LLC. Nuestros resultados no coinciden con los encontrados por Sonis y cols (21), que hallaron alteraciones orales en tan solo el 11% de pacientes con cáncer de mama (frente al 86,1% de nuestro estudio), en el 66% de pacientes con linfoma de Hodgkin y en el 100% de pacientes con LLC. Sin embargo debe tenerse en cuenta que ese estudio se trata de un estudio de 1978 y que los fármacos de quimioterapia han evolucionado mucho desde entonces. Estudios mucho más recientes encuentran diferencias significativas en la prevalencia de alteraciones orales sólo al comparar las pacientes con cáncer de mama con los pacientes con cáncer de colon, no encontrando diferencias significativas entre otros tipos de tumores, aunque con la limitación de contar en el estudio con una amplia muestra de pacientes con cánceres de mama y colorrecto y una muestra pequeña del resto de localizaciones (64).

En el caso de las alteraciones orales subjetivas globales las diferencias de nuevo son no significativas, aunque presentan también una gran variabilidad en cuanto a la afectación entre los diferentes tipos de cánceres. Por ejemplo, tan sólo un 57,1% de los pacientes con leucemia refirieron padecer los efectos secundarios evaluados, lo que podría explicarse por la gran duración y cronicidad de sus tratamientos, mientras que por otro lado el 100% de pacientes con cáncer de próstata o con linfoma tipo Hodgkin refirieron haber sufrido alguno de los efectos secundarios.

Con respecto a las alteraciones orales objetivas específicas, tan sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las **alteraciones salivales**, donde cabe destacar el grupo de pacientes con cáncer de ovario, en el que sólo una de las participantes refirió este tipo de alteraciones (7,1%) mientras que en el resto de tipos la prevalencia era de al menos 30%. Aunque las diferencias existentes no sean significativas de nuevo se observa mucha variabilidad entre los diferentes tipos de cáncer en varias de las categorías. Por ejemplo, en las alteraciones labiales tan sólo el 14,4% de los pacientes con leucemia presentan labios secos o agrietados, frente a más del 60% en pacientes con cáncer de mama, cáncer hepático o cáncer de útero. Nuestros resultados mostraron que las pacientes de cáncer de mama y cáncer de útero eran las más afectadas, lo que concuerda con los resultados encontrados por Nies y cols (67). Respecto a las alteraciones gingivales destaca que las pacientes con tumores exclusivamente femeninos (cánceres ginecológicos: mama, útero y ovario) mostraban menores alteraciones que los pacientes con tumores gastrointestinales, de pulmón o colorrecto, lo que se podría asociar con la mayor prevalencia de alteraciones gingivales en hombres que en mujeres comentada anteriormente. En el caso de pacientes con cáncer gastrointestinal la prevalencia de inflamación gingival es menor que la publicada en otros estudios, aunque los resultados no son totalmente comparables ya que en nuestro estudio la inflamación gingival se diagnosticó mediante la observación y no valorándola con una sonda periodontal (99). Destaca en la ausencia total de alteraciones gingivales en nuestra muestra de pacientes con leucemia. Aunque tradicionalmente se ha asociado la leucemia con la presencia de hiperplasia gingival y sangrado de las encías (100) tanto en nuestro estudio como en otros estudios recientes (58), la prevalencia de estas lesiones ha sido mínima.

Por último, al analizar las alteraciones orales subjetivas específicas tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Respecto al **dolor** se encuentra un mayor porcentaje de afectación en pacientes con cáncer de útero (46,7%), cáncer colorrectal (40,9%), cáncer de mama (38,0%) y cáncer gastrointestinal (37,5%) en tumores sólidos y en pacientes con linfoma Hodgkin (44,4%) en cánceres hematológicos. Nuestros datos respecto al dolor en pacientes con cáncer de mama son ligeramente superiores a los presentados por Jensen y cols, aunque en su caso la muestra era menor que la nuestra (23).

En relación a la **disgeusia** los pacientes con leucemia fueron los que menos refirieron cambios en el sabor de los alimentos, con un 28,6%, mientras que un 80% los pacientes con cáncer de próstata padecieron estas alteraciones, siendo los más afectados. En el caso del cáncer de mama, un 68,4% lo refirieron, cifra superior a la encontrada por Jensen y cols, del 55% en mujeres danesas de menos de 35 años (23), a Speck y cols, del 44% (30) y por Nies y

cols, de un 19% (67), aunque en todos los casos el tamaño muestral era mucho menor que el nuestro (de 25 a 45 pacientes). Por el contrario, otros autores encuentran porcentajes mayores que el encontrado por nosotros, como Bernhardson y cols, de un 83%, e incluso consideran que el tener cáncer de mama se puede considerar un factor predictivo de sufrir alteraciones del gusto (32). Los pacientes con cánceres gastrointestinales en nuestro estudio padecieron disgeusia en un 62,5%, acorde con otros trabajos (32). En pacientes con cánceres ginecológicos (útero y ovarios), la presencia de disgeusia en nuestra muestra de pacientes fue del 62,1%, lo que representa un valor intermedio entre los descritos por otros autores (9, 32).

Al hablar de **xerostomía** los resultados vuelven a ser muy variables. El 100% de los pacientes con cáncer de próstata sufrieron sensación de boca seca, cifra mucho mayor que la referida por otros autores, de alrededor del 55% (22), aunque es importante destacar que nuestra muestra de pacientes con cáncer de próstata fue reducida. En el caso de cáncer de mama, un 82,3% de nuestras pacientes refirieron sequedad oral, frente a un 62,9% del estudio de Portenoy y cols (22) y un 49% del estudio de Jensen y cols (42). En el caso de xerostomía en pacientes tratados con quimioterapia para cánceres hematológicos nuestros resultados son similares a los publicados anteriormente (59).

#### **b. Tratamiento de quimioterapia**

Uno de los factores asociados al tratamiento más importantes es el tipo de combinación de fármacos de quimioterapia que se le administran al paciente (74). Tradicionalmente se ha considerado que los agentes alquilantes, las antraciclinas, los antimetabolitos, los alcaloides de la vinca y los taxanos presentan gran potencial para producir daños en las mucosas (74). Las nuevas terapias contra el cáncer parecen desarrollar menos efectos secundarios a nivel oral, aunque se considera que esto pueda deberse a que en muchos casos estos efectos colaterales no se notifican (75).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las alteraciones orales globales ni objetivas ni subjetivas, lo que concuerda con otros estudios (18), aunque al igual que ocurre en los tipos de cáncer existió una grandísima variabilidad entre los diferentes grupos de combinaciones de fármacos.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las alteraciones orales objetivas específicas. Al contrario que otros autores que encontraron que los índices periodontales aumentaban tras la infusión de 5-FU (86-88), nuestros resultados no mostraron

diferencias en las alteraciones gingivales. Así mismo, tradicionalmente se ha descrito la acción de los análogos de platino sobre la voz de los pacientes, y aunque en nuestro estudio no se encontraron resultados estadísticamente significativos, comprobamos que la prevalencia de alteraciones en la voz en nuestra muestra de pacientes tratados con oxaliplatino (asociado o no a fármacos biológicos y/o a 5-FU) es comparable a otros estudios (101).

Respecto a las alteraciones orales subjetivas específicas y comenzando con el **dolor**, los pacientes que reciben determinadas combinaciones de fármacos, parecen referir dolor con más frecuencia, por ejemplo, con antraciclinas más agentes alquilantes (50,0%), antraciclinas más agentes alquilantes más alcaloides de vinca (55,6%) o alcaloides de vinca más antimetabolitos (66,7%), aunque de nuevo las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,454$ ). Se ha descrito en la literatura la aparición de manera excepcional de neuropatías orales con determinados fármacos, tales como los alcaloides de vinca, especialmente la vincristina, y los taxanos, especialmente el paclitaxel (93, 102). En nuestro estudio ninguno de los pacientes que fue tratado con vincristina de manera exclusiva refirió haber sufrido dolor oral, mientras que en el caso del paclitaxel la cifra aumentó hasta un 28,9%. Esto podría explicarse por el bajo número de pacientes tratados exclusivamente con vincristina en nuestra muestra de pacientes.

En relación a la **disgeusia** hay consenso en que la causa más frecuente es la ingesta de fármacos (103). Dentro de los fármacos oncológicos, destacan los taxanos. En un estudio sobre 25 pacientes con cáncer de mama tratadas con taxanos, Speck y cols encontraron que un 73% de las pacientes tratadas con docetaxel y un 27% de las pacientes tratadas con paclitaxel sufrieron estas alteraciones (30). En nuestro caso no se encontraron tantas diferencias entre ambos fármacos; un 66,6% de los pacientes tratados con docetaxel sufrieron disgeusia, frente a un 64,7% de los tratados con paclitaxel. Algunos autores consideran que los pacientes tratados con gemcitabina presentan una prevalencia de alteraciones del gusto menor, aunque no es así en nuestro caso, donde un 61,4% de los pacientes tratados con dicho fármaco de manera exclusiva, padecieron disgeusia (32). En el caso del cisplatino se ha descrito una prevalencia de alteraciones del gusto de hasta el 77% (31), similar a la encontrada en nuestro estudio (75,0%), aunque nuestra muestra es muy pequeña (4 pacientes). Otros autores consideran, sin embargo, que el cisplatino es uno de los fármacos que menos quejas respecto a las alteraciones de sabor genera, al contrario que el carboplatino, antraciclinas y taxanos (29)

### **c. Número de ciclos recibidos**

El último de los indicadores asociados con el cáncer fue el número de ciclos. Estudios previos concluyeron que según aumentaba el número de ciclos recibidos lo hacía también la prevalencia de alteraciones orales (19, 104). Nuestros resultados estuvieron en consonancia con estos estudios, ya que tanto en el caso de las alteraciones orales globales objetivas como en las subjetivas se observó un aumento del porcentaje de pacientes con efectos adversos según se incrementaba el número de ciclos recibidos, existiendo diferencias estadísticamente significativas en ambos casos.

Del mismo modo, al analizar la prevalencia de las alteraciones orales específicas, de nuevo tanto en el caso de las objetivas como de las subjetivas, se observó un aumento de las alteraciones según el paciente recibía más ciclos de quimioterapia, lo que podría deberse a la neutropenia secundaria a la misma (105).

De cara a prevenir los efectos secundarios de la quimioterapia en los pacientes es interesante tener en cuenta si un paciente ha presentado alteraciones tras la administración del primer ciclo. De este modo se podrán instaurar las medidas preventivas y terapéuticas necesarias sabiendo que probablemente en los ciclos siguientes presentará más complicaciones y de mayor intensidad.

### **4.3 Indicadores relacionados con la salud oral**

Actualmente, numerosos estudios señalan que un mal estado de salud oral es un indicador de riesgo para la aparición de efectos orales secundarios de la quimioterapia (21, 43, 76, 77). En el presente trabajo se decidió valorar el papel de la última revisión dental, de la higiene oral diaria y del riesgo de enfermedades periodontales en la aparición de efectos secundarios en la cavidad oral.

#### **a. Última visita al dentista**

Los resultados de nuestro estudio mostraron que más de un 75% de nuestros pacientes habían acudido a una revisión dental en los dos últimos años, lo que está en consonancia con los datos publicados por el Consejo de Dentistas de España (106). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la aparición de alteraciones orales objetivas o subjetivas globales.

Sí se encontraron diferencias en algunas de las alteraciones orales objetivas específicas, como en las alteraciones en la mucosa oral, las alteraciones en las encías y las alteraciones en los dientes.

En el caso de las alteraciones de la mucosa oral, se observó que aquellos pacientes que llevaban más de 2 años in acudir al dentista presentaban una prevalencia de alteraciones del 27,3%, frente a un 13,8% en los pacientes que habían acudido en los últimos seis meses. Estos datos concuerdan con lo publicado por la MASCC, que afirma en sus guías para el tratamiento y prevención de la mucositis, que el establecimiento por parte del dentista de un adecuado programa de higiene oral y el tratamiento de las alteraciones dentales previo al tratamiento de quimioterapia podría disminuir la aparición, duración y severidad de la mucositis, aunque consideran que la evidencia publicada no es suficiente y debe investigarse más al respecto (13, 53).

Respecto a las alteraciones en las encías y en los dientes, los resultados concluyeron que aquellos pacientes que hacía más tiempo que no acudían a una revisión oral presentaban mayores alteraciones gingivales. Esto se explica por la importancia del cepillado oral diario como de las revisiones dentales periódicas en el cuidado de dientes y encías (107, 108).

## **b. Cepillado diario**

Los resultados relacionados con el cepillado dental mostraron que por encima del 80% de los pacientes se cepillaban al menos dos veces al día, de nuevo en consonancia con los datos de la población general española (106).

Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, en las alteraciones orales objetivas globales observamos una mayor prevalencia de alteraciones orales según disminuía el número de veces que se cepillaban los pacientes a diario. Yenugadhati y cols tampoco encontraron diferencias en cuanto al cepillado diario, aunque es importante destacar que en su muestra de pacientes saudíes tan sólo alrededor del 40% referían cepillarse al menos dos veces al día (64). Es interesante hacer una reflexión sobre este hecho. Quizá los datos obtenidos acerca del cepillado diario podrían no ser totalmente veraces, ya que algunas personas ocultarían la verdad del dato de cara a mostrar buenos hábitos ante el profesional.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en algunas de las alteraciones orales objetivas específicas, como la sequedad labial y saliva escasa o espesa. En este caso llama la atención que aquellos pacientes que se cepillaban 3 veces al día presentaban una mayor prevalencia de alteraciones orales, lo que podría estar relacionado con los dentífricos usados, ya que en algunos casos las pastas de dientes comerciales llevan ingredientes irritantes como por ejemplo el lauril sulfato sódico que pueden causar tanto irritación de las mucosas como alteraciones salivales (109).

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los dientes y encías. Aquellos pacientes que presentaban encías enrojecidas o inflamadas y acumulación de placa y / o sarro de forma localizada o generalizada sufrieron mayores complicaciones orales. Sería interesante realizar un estudio más amplio observando el estado previo de las encías y de los dientes antes de comenzar con el tratamiento de quimioterapia. De este modo se podría valorar si aparecen más alteraciones en pacientes con un mal estado en dientes y encías previo o si los problemas en las encías y los dientes son secundarios a una disminución en el cepillado diario por las molestias que puedan causar las lesiones secundarias a la quimioterapia.

### **c. Riesgo de enfermedades periodontales**

El último de los indicadores de riesgo asociados con la salud oral estudiados fue el riesgo de enfermedades periodontales. Para analizar este riesgo se utilizó un cuestionario desarrollado para población española por la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA), que ha sido probado y validado (90). Nuestro objetivo no fue realizar un correcto diagnóstico periodontal, para lo que hubiera sido indispensable realizar una exploración oral en un sillón dental, con luz e instrumental adecuado, sino realizar el análisis del riesgo de padecer enfermedades periodontales, lo que se llevó a cabo mediante el uso de cuestionarios, que son una herramienta probada y que ha sido avalado para valorar el estado bucal del paciente o determinados síntomas (32, 60, 68).

El cuestionario utilizado consta de 21 preguntas, que incluyen información sobre datos demográficos, alteraciones dentales y de las encías, hábitos de higiene oral, hábitos saludables, antecedentes familiares y salud general (90).

Los resultados de las preguntas sobre alteraciones de las encías mostraron que alrededor del 25% de nuestros pacientes referían sangrado gingival, similar al 27% encontrado por Andersson y cols (60) y al 20,3% de Brennan y cols (17) y ligeramente inferior al 36,8% referido por Yenugadhati y cols en población saudí (64). Sin embargo, si se comparan los datos con los publicados por el Consejo de Dentistas de España observamos que son mucho menores. En el libro blanco de salud bucodental, los datos concluyen que alrededor del 50% de la población española tiene gingivitis, mientras que el 25% tiene periodontitis, estas diferencias se deben al infra diagnóstico que ocurre al realizar estas valoraciones a través de cuestionarios en vez de realizando exploraciones orales en sillón dental y con el instrumental adecuado (106).

Este 25% de sangrado gingival referido por los pacientes está en consonancia a los resultados observados en la exploración oral, dónde encontramos que un 24,9% de nuestros pacientes mostraron inflamación gingival y un 1,4% sangrado espontáneo. Además, un 32% refirieron que notaban retracción en las encías, un 15% movilidad dental y un 17,5% haber perdido recientemente algún diente. Diversos autores han descrito un aumento de los índices periodontales durante el tratamiento con quimioterapia, aunque en la mayoría de los casos los valores vuelven a la normalidad una vez se termina dicho tratamiento (23, 86, 87).

Al analizar la relación entre la prevalencia de alteraciones orales objetivas globales y el riesgo de enfermedades periodontales, encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ), de modo que aquellos pacientes que presentaban mayor riesgo de enfermedades periodontales también presentaban mayor prevalencia de alteraciones orales



objetivas globales. De este modo, un 67,7% de los pacientes con riesgo bajo de enfermedades periodontales padecieron alteraciones orales, frente a más del 90% de los pacientes con riesgo moderado o alto.

Si analizamos cada una de las alteraciones orales específicas que componen la guía de evaluación de Eilers (91), comprobamos que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas ellas excepto en las alteraciones en la voz. En todos los casos los pacientes con bajo riesgo de sufrir enfermedades periodontales presentaban menores alteraciones que aquellos con riesgo moderado o riesgo alto.

Respecto a las alteraciones orales subjetivas globales se observa también un aumento de la prevalencia de efectos adversos según se incrementa el riesgo de enfermedades periodontales, aunque en este caso las diferencias no son estadísticamente significativas. Si se evalúan de manera aislada cada uno de las alteraciones orales subjetivas específicas, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en las categorías de dolor oral, sensación de boca seca y alteraciones al hablar. En cualquier caso, tanto en esas tres categorías como en aquellas dónde las diferencias no son estadísticamente significativas, se observa mayor porcentaje de afectación según aumenta el riesgo de enfermedades periodontales.

De manera muy similar ocurre cuando analizamos la intensidad de los efectos secundarios. Tanto al compararlos de manera global como cada uno de las alteraciones orales subjetivas específicas por separado, se observa que según aumenta el riesgo de enfermedades periodontales, aumenta la puntuación media referida por los pacientes. Los pacientes con bajo riesgo de sufrir enfermedades periodontales presentan una media total de la intensidad de efectos secundarios de 7,58, frente a un 11,05 en pacientes con riesgo moderado y 14,32 en pacientes con riesgo alto ( $p < 0,001$ ). Respecto a la intensidad por categorías, en todos los casos la media aumenta según aumenta el riesgo de enfermedades periodontales, aunque en este caso las molestias al hablar y las molestias al comer no presentan diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados de nuestro estudio al comparar el riesgo de enfermedades periodontales y las alteraciones orales, tanto objetivas como subjetivas, secundarias a la quimioterapia muestran que aquellos pacientes con mayor riesgo presentaron más efectos secundarios. Esto está en consonancia con la literatura previa, que considera que aquellos pacientes que presentan menores niveles de placa o de inflamación gingival debido a una correcta higiene oral, tienen menor predisposición a sufrir efectos colaterales del tratamiento de quimioterapia

a nivel oral. La correcta higiene oral y los índices de placa y gingival bajos están del mismo modo relacionados con una disminución del riesgo de sufrir enfermedades periodontales (61, 63, 80).

Sin embargo, diversos estudios han comprobado que durante el tratamiento de quimioterapia el sangrado gingival, así como otros índices periodontales, aumentan, aunque suelen revertirse una vez se ha terminado con la quimioterapia (23, 86, 87). Esto podría deberse a una disminución en la higiene oral llevada a cabo por el paciente, bien debido a las limitaciones de movimiento y efectos secundarios generales que le debilitan y limitan para realizar sus actividades diarias cotidianas como el cepillado dental o bien debido a la aparición de efectos secundarios en la boca debidos a la quimioterapia que produzcan dolor o molestias y que no permitan que el paciente realice el cepillado correctamente. También se ha observado que durante el tratamiento de quimioterapia se produce una mielosupresión y alteraciones en la composición de la flora bacteriana, lo que también podría afectar a los niveles periodontales (12, 14). Sería importante instruir al personal de los servicios de oncología en que, a pesar de las molestias que puedan presentarse en la boca, es perjudicial no mantener una correcta higiene oral, ya que hay una tendencia general a evitar la higiene cuando existen molestias al cepillarse.

Es importante valorar que existe la posibilidad de que se produzca un aumento del riesgo de enfermedades periodontales durante el tratamiento de quimioterapia, debido al aumento en el sangrado y las molestias para realizar tanto el cepillado como las técnicas de higiene oral auxiliares. Para poder realizar un correcto diagnóstico del riesgo de enfermedades periodontales y de su relación con la aparición de efectos secundarios, ya sean objetivos o subjetivos, debería realizarse un análisis del mismo antes de comenzar el tratamiento oncológico, a ser posible en un sillón dental y con el instrumental adecuado, y valorar la aparición o no de alteraciones orales una vez el tratamiento de quimioterapia ya haya comenzado. Sin embargo, el uso de cuestionarios para valorar el riesgo de enfermedades periodontales podría servir tanto a los oncólogos como al personal de enfermería para tener una herramienta de criba para determinar a qué pacientes debería remitir al odontólogo y/o periodoncista antes de comenzar el tratamiento contra el cáncer. De este modo, se podrían controlar las posibles enfermedades periodontales (ya sean gingivitis o periodontitis) en aquellos pacientes que las sufran y de ese modo tratar de disminuir los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos a nivel de la cavidad oral.

## 5. Limitaciones del estudio

Este estudio presenta una serie de limitaciones, principalmente asociadas a la falta de posibilidad de realizar las exploraciones orales en un sillón dental, ya que en el lugar dónde se realizó el reclutamiento de pacientes y dónde recibían la infusión de quimioterapia (el Hospital de Día del Servicio de Oncología del Hospital Universitario La Paz) no existían las instalaciones adecuadas. Esta es la razón por la cual se utilizaron cuestionarios tanto para valorar el estado de salud oral como el riesgo de enfermedades periodontales, ya que son herramientas económicas y fáciles de usar que nos permitieron realizar la evaluación de las variables de estudio (110). El cuestionario utilizado para evaluar el estado de salud de la cavidad oral ha sido validado (60, 92), aunque debe tenerse en cuenta que tiene baja especificidad y que en algunos casos depende de las respuestas subjetivas del paciente (60). Se considera que evaluar el estado periodontal de los pacientes mediante cuestionarios puede ser válido para realizar estudios epidemiológicos, pero que para lograr un diagnóstico correcto deberían analizarse también otros parámetros periodontales (111, 112). Sin embargo, el uso de cuestionarios para realizar la evaluación de las variables de estudio nos permitió llegar al tamaño muestral necesario para analizar los resultados.

Otra limitación importante fue el momento de recogida de datos en relación a la infusión de la quimioterapia. Como se ha explicado, la recogida de datos se realizó aprovechando ese momento, pero hay que tener en cuenta que la mayoría de los efectos secundarios aparecen de 5 a 7 días después (49). Hubiera sido óptimo realizar las exploraciones orales la semana posterior a la infusión del ciclo de quimioterapia, pero hay que tener en cuenta que en ese momento es cuando se producen la mayor parte de complicaciones también a nivel sistémico y es cuando el paciente se encuentra más débil, por lo que nuestra capacidad de reclutamiento se hubiera visto muy afectada.

Debe tenerse en cuenta, así mismo, que este estudio incluye una gran variedad de cánceres diferentes, tanto de tumores sólidos como cánceres hematológicos, y por tanto una gran cantidad de tratamientos de quimioterapia diferentes, lo que da lugar a una muestra heterogénea y con tamaños muestrales pequeños en algunos de los grupos de tumores y/o tratamientos. Sin embargo cumplimos el objetivo de tener una visión general de los efectos secundarios de la cavidad en el paciente oncológico.

## **V. CONCLUSIONES**



1. La prevalencia de alteraciones orales objetivas globales de la quimioterapia a nivel oral, valorado mediante una exploración de la cavidad oral, fue de 86,99% (IC 95%: 83,54%; 90,44%). Las alteraciones orales más frecuentes en nuestra muestra de pacientes fueron la sequedad labial y saliva escasa o espesa.
2. La prevalencia de alteraciones orales subjetivas globales valoradas por el propio paciente fue de 89,70% (IC 95%: 86,59%; 92,82%). Los efectos secundarios más frecuentemente referidos por los pacientes fueron xerostomía y la disgeusia.
3. La intensidad de las alteraciones orales subjetivas globales osciló entre 0 y 39, siendo la media 10,72 sobre 50 (DE: 8,60). Las alteraciones orales subjetivas específicas con mayor intensidad referida fueron la xerostomía y la disgeusia, seguidas del dolor oral.
4. Los indicadores de riesgo demográficos mostraron que no existían diferencias estadísticamente significativas respecto a la prevalencia de alteraciones orales objetivas globales, aunque sí en las alteraciones orales específicas. Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo y la edad de los pacientes en las alteraciones orales subjetivas globales.
5. Los indicadores de riesgo relacionados con el cáncer mostraron que existían diferencias significativas respecto al número de ciclos recibidos en la prevalencia de alteraciones objetivas y subjetivas globales, de modo que la prevalencia aumentaba según se incrementaba el número de ciclos recibidos.
6. Los indicadores de riesgo relacionados con la salud oral concluyeron que la prevalencia de alteraciones orales objetivas, tanto globales como específicas, aumentaba según lo hacía el riesgo de enfermedades periodontales. El riesgo de enfermedades periodontales no fue significativo respecto a las alteraciones orales subjetivas globales, aunque sí en el caso de la prevalencia de dolor oral, xerostomía y molestias al hablar.



## **VI. ANEXOS**







## Prevalence of oral side effects of chemotherapy and its relationship with periodontal risk: a cross sectional study

B. García-Chías<sup>1</sup> · E. Figuero<sup>1,2</sup> · B. Castelo-Fernández<sup>3</sup> · J. L. Cebrián-Carretero<sup>4</sup> · R. Cerero-Lapiedra<sup>1</sup>

Received: 23 August 2018 / Accepted: 14 January 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

### Abstract

**Purpose** To determine the prevalence of professionally reported oral side effects of chemotherapy and the self-reported oral side effects and whether both prevalences could be related to the periodontal risk of the patients.

**Methods** A cross-sectional study with patients undergoing chemotherapy treatment was carried out. Demographic, oral hygiene habits, and cancer-related data were collected while the patient was receiving the chemotherapy infusion. Patient's oral status, measured according to the oral-assessment guide for patients in hospital environments, patient-related outcomes (PROMs), measured by a visual analogue scale, and patient's periodontal risk were analyzed using validated questionnaires. Data was reported in means and standard deviations (SD) in quantitative variables and in counts, prevalence, and 95% confidence intervals (CI) in qualitative variables. ANOVA test and chi-squared tests were used to compare oral side effects among different periodontal risk groups.

**Results** Three hundred sixty-nine patients were included in the study. The prevalence of professionally reported oral side effects was 86.99% (95% confidence interval CI 83.54%; 90.44%). The prevalence of self-reported oral side effects was 89.70% (95% CI 86.59; 92.82). The most common oral side effects were xerostomia (73.4%), dysgeusia (61.8%), and dry lips (54.2%). More oral alterations were found in patients with worse periodontal risk ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions** The prevalence of oral side effects (professional or self-reported) is higher than 85% in patients undergoing chemotherapy. This prevalence increases as the risk of developing periodontal disease does.

**Keywords** Chemotherapy · Oral side effects · Xerostomia · Dysgeusia · Periodontal risk

### Introduction

In global terms, cancer is characterized by increased cell proliferation and diminished apoptosis. Advances in the treatment of patients with cancer have led to prolonged survival and

improved quality of life [1–3]. One of the most used treatments for cancer continues to be nowadays chemotherapy, which is characterized by its lack of selectivity, as it acts upon tumor cells as well as rapidly multiplying normal cells [4].

Although there have been improvements in the chemotherapy clinical outcomes, patients still experience significant side effects, such as gastrointestinal problems, fatigue, and neurological effects [5]. Due to the high cellular turnover rate, the microflora and the oral tissue trauma associated to daily oral function, the oral cavity is very susceptible to the direct and indirect toxic effects from chemotherapy [2, 6]. Oral complications have an estimated prevalence that varies between 31 and 93% [7]. Sweeney et al. stated in a study with 70 patients with terminal cancer under chemotherapy treatment that the most common oral side effects were xerostomia, speech discomfort, and dysgeusia [8, 9]. Cheng et al. determined that about 40% of a sample of 88 patients with solid tumors had experienced dry mouth, distorted taste, and weight loss, and that approximately 45% of the patients reported three or four

✉ E. Figuero  
elfiguero@ucm.es

<sup>1</sup> Department of Dental Clinical Specialties, Faculty of Dentistry, Universidad Complutense de Madrid, Pza Ramón y Cajal s/n, 28048 Madrid, Spain

<sup>2</sup> ETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, Faculty of Dentistry, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

<sup>3</sup> Department of Medical Oncology, University Hospital La Paz, Autonoma University Madrid, Madrid, Spain

<sup>4</sup> Department of Oral and Maxillofacial Surgery, La Paz University Hospital, Autonoma University Madrid, Madrid, Spain

oral dysfunctions simultaneously [10]. This huge variability might be attributed to differences in target populations, chemotherapy treatment, and the moment when the patients are examined as well as to the lack of consensus in the reported outcomes and the lack of sample size calculations [11]. Oral complications may produce severe discomfort and pain, which interferes with oral feeding, delays, or dosage-limitation. Moreover, diminished oral function has a direct and indirect impact on quality of life, affecting daily habits and social relations [12].

Oral side effects of chemotherapy have been associated to treatment (type of chemotherapy or association with local radiotherapy) and patient outcomes (type of tumor, age, sex, previous chemotherapy treatment, previous mouth condition, and daily oral care carried out by the patient) [13]. Furthermore, those patients with worse dental status (caries or periodontal diseases) prior to chemotherapy should be treated before starting the oncological treatment to avoid secondary infections and other complications [14, 15]. It has been shown that patients with low levels of plaque and of gingival inflammation due to correct oral hygiene habits have a reduced likelihood of developing either direct or indirect oral toxic effects of chemotherapy [16, 17]. During chemotherapy, patients with cancer present a more complex oral microbiota, and these may be responsible for different serious local or systemic pathologies [18]. A systematic review by Lalla et al. indicated that most studies examining the use of oral care protocols for the prevention of oral mucositis reported a beneficial effect due to the decrease of the microbiota in the oral cavity, which could provide prevention of secondary infections and consequently a reduction in exacerbation and incidence of mucositis [19]. However, although oral hygiene and periodontal risk are considered important factors related to oral side effects, it is complicated to analyze periodontal indexes in these patients, so the implementation of validated questionnaires could be useful.

Therefore, the main aim of this study was to determine the prevalence of professionally reported oral side effects of chemotherapy on a sample with an adequate size calculation. The secondary objective was to analyze the self-reported oral side effects and whether both prevalences could be related to the periodontal risk of the patients.

## Material and methods

### Study design

This is a cross-sectional study, whose protocol was approved by the Ethics Committee of the University Hospital La Paz (Code HULP-PI 2485). The design followed the Declaration of Helsinki guidelines. Participation was voluntary, and the data collected was analyzed respecting the patients' privacy.

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

### Sample population

Patients were consecutively selected at the oncology service at "University Hospital La Paz" (Madrid, Spain) between October 2016 and June 2017. Subjects were included if they (1) were over 18 years old, (2) were receiving chemotherapy treatment for a solid tumor or hematological cancer, and (3) were able to understand the aim of the study. Patients were excluded if they (1) had received radiotherapy on the head and/or neck or (2) presented other oral disorders (such as leukoplakia or lichen planus). Prior to the start of their chemotherapy treatment, all the patients received information regarding oral hygiene habits from the oncology nurses. None other instructions in order to avoid oral adverse effects, such as sucking ice cubes or using any cytoprotective medicine were given.

### Study outcomes

Data collection was completed while the patient was receiving the chemotherapy infusion throughout a questionnaire, hospital medical records, an oral exploration, and evaluating PROMs.

### Questionnaire data

Data was collected by a personal interview made by the same researcher (BG) in all patients. Patients were asked about sex, date of birth, systemic diseases, intake of medication, date of their last dental appointment, use of removable prosthesis, and oral hygiene habits. Information about oral hygiene habits included how many times a day they brushed their teeth per day and if they used dental floss, interdental brushes, or mouthwash.

### Hospital medical records

Cancer-related information was collected using the hospital medical records. It included information about the location of the tumor, type of treatment, the existence of a previously treated cancer, the chemotherapy agents used, and the number of cycles already received.

### Oral examination

An oral exploration was made to assess the existence of mucosal alterations using the validated oral-assessment guide designed by Eilers et al. [14, 20]. It includes assessment of voice, ability to swallow, lips, tongue, saliva, mucous membranes, gums, and teeth/dentures. In order to standardize oral status data, all examinations were made by the same investigator



(BG). Removable dentures, if used, were removed before examination. Assessments were made using a flashlight and a tongue depressor. The examination took place in the armchair while the patients were receiving the chemotherapy infusion, at the Oncologic Day Hospital.

Each category was punctuated with 1, 2, or 3 points according to their intensity. The results of all the categories were added, so that the sum allows to classify the patients as good (< 10 points), regular (10–13 points), or bad (> 13 points) oral health patients.

#### Patient-related outcomes (PROMs)

Patients were asked to evaluate their self perception of oral discomfort through a visual analogue scale (VAS), with questions about having suffered any kind of oral pain, changes in the taste of food and/or drinks, dry mouth, and speech and eating discomfort. The self-reported results were added in order to categorize the side effects: patients with a total result of 0 were classified as no side effects, from 1 to 10 as mild side effects, 11 to 20 as moderate side effects, and over 21, serious side effects.

#### Periodontal disease risk

The patient's periodontal risk was determined with the use of a questionnaire validated for Spanish population [21], all made by an interview by the same researcher (BG). It consists of 21 multiple choice questions that include information about demographic data, teeth and gums alterations, daily dental self care, healthy habits, family background, and general health. Every topic includes several questions with multiple choice answers, which are punctuated from 0 to 6, so the higher the final result, the higher the patient's risk of having or developing periodontal disease. According to marks, patients were divided into low (< 12 points), medium (12–23 points), and high periodontal risk (> 24 points).

#### Sample size calculation

The prevalence of professionally reported oral side effects of chemotherapy has been estimated between 40 and 93% [9, 10]. Considering an infinite population, a confidence level of 95%, an absolute precision of 5%, and assuming that a 40% of the patients would suffer oral secondary effects, we estimated that the required sample size for this study was 369 patients.

#### Statistical analysis

Primary outcome was the prevalence of professionally reported oral side effects. Secondary outcomes include demographic (sex, age, tobacco use, systemic diseases), oral hygiene (last

dental checkup, daily toothbrush, use of dental floss, interdental brushes and mouthwash, and use of dental prosthetics), cancer-related (location of the tumor, type of treatment, the existence of a previously treated cancer, the chemotherapy agents used, and the number of cycles), and periodontal disease risk and PROMs (oral pain, changes in the taste of food and/or drinks, dry mouth, and speech and eating discomfort) information. Data was reported in means and standard deviations (SD) in quantitative variables and in counts, prevalence, and 95% confidence intervals (CI) in qualitative variables.

In order to analyze the association between oral side effects and PROMs among different periodontal risk groups, ANOVA and chi-squared tests with Bonferroni corrections were used for quantitative variables and for qualitative variables, respectively.

## Results

### Sample description

From 641 screened patients, 272 patients were excluded (98 decline to collaborate, 82 had received radiotherapy on their head or neck, and 92 did not speak Spanish or were not capable to collaborate or understand the aim of the study) resulting in 369 included patients.

### Demographic data

Out of the 369 included patients, 39.02% ( $n = 144$ ) were men and 60.98% ( $n = 225$ ) were women, with a mean age of 61.03 years (SD = 13.13). Demographic data is reported in Table 1. Most common systemic diseases were hypertension (26.0%) and hypercholesterolemia (17.6%).

### Cancer-related data

The study included patients with solid tumors (87.3%) and patients with hematological cancers (12.7%). Nineteen percent of the patients had been previously treated for cancer. Most frequent cancer sites were breast (21.4%), colorectal (19.9%), and lung (17.3%). All of the patients were being treated with chemotherapy, and about 22% had received also radiotherapy (other than head and/or neck). Chemotherapy regimens are described on Table 1. Chemotherapy cycles received varied between 2 and 164 (mean 6.09 (SD 10.73)).

### Oral side effects

Prevalence of professionally reported oral side effects was 86.99% (95% CI 83.54%; 90.44%). Oral examination results showed that 30.1% of the patients had good oral health, 58.3% had regular oral health, and 11.7% were

**Table 1** Demographic and cancer-related data

		N	%
Sex	Men	144	39.02
	Women	225	60.98
Systemic diseases	Autoimmune disease/allergies	12	3.20
	Bone disease	37	10.00
	Hypercholesterolemia	65	17.60
	Diabetes	35	9.50
	Gastrointestinal disorders	17	4.60
	Heart disease/coagulation disorders	41	11.10
	Hypertension	96	26.00
	Kidney disease	4	1.10
	Liver disease	9	2.40
	Lung disease	16	4.30
	Parkinson's disease	2	0.50
	Prostate disorders	8	2.20
	Psychiatric/psychological disorders	38	10.30
	Thyroid disorder	29	7.90
Cancer location	Breast cancer	79	21.40
	Colorectal cancer	66	17.90
	Lung cancer	64	17.30
	Non-Hodgkin lymphoma	28	7.60
	Other solid tumors	27	7.31
	Liver cancer	19	5.10
	Pancreatic cancer	17	4.60
	Gastrointestinal cancer	16	4.33
	Uterine cancer	15	4.10
	Ovarian cancer	14	3.80
	Hodgkin lymphoma	9	2.40
	Chronic lymphocytic leukemia	7	1.90
	Prostate cancer	5	1.40
	Multiple myeloma	3	0.80
Chemotherapy agents	Antimetabolite	35	9.49
	Anthracycline	5	1.36
	Anthracycline + antitumor antibiotic + non classical alkylating agent + vinca alkaloid.	9	2.44
	Anthracycline + platinum analog	6	1.63
	Anthracycline + alkylating agent	30	8.13
	Anthracycline + alkylating agent + vinca alkaloid	18	4.88
	Anthracycline + alkylating agent + antimetabolite	12	3.25
	Alkylating agent	12	3.25
	Platinum analog	34	9.21
	Platinum analog + antimetabolite	42	11.38
	Platinum analog + antimetabolite + topoisomerase I inhibitor	5	1.36
	Platinum analog + epipodophyllotoxin	8	2.17
	Platinum analog + vinca alkaloid	3	0.81
	Taxane	60	16.26
	Taxane + antimetabolite	6	1.63
	Taxane + platinum analog	27	7.32
	Topoisomerase I inhibitor	11	2.98
	Topoisomerase I inhibitor + antimetabolite	25	6.78
	Vinca alkaloid	3	0.81
	Vinca alkaloid + antimetabolite	3	0.81
	Vinca alkaloid + alkylating agent	4	1.08
	Other chemotherapy treatments	11	2.71

included in the bad oral health group. Specific data from the oral examination are described on Table 2. Most common alterations were dry lips (54.2%), thick or ropy saliva (44.7%), tongue alterations (39.8%), and deeper or raspy voice (27.9%). Almost half of the patients had plaque or calculus between their teeth (39.0%) or generalized along the gingival margin (6.2%), but only about 25% of them showed edematous gums. Most of the patients had no problem to swallow (81.6%) and 82.9% had pink and firm

oral mucosa. Patients with uterine cancer and Hodgkin lymphoma were the ones that suffered more professionally reported oral complications (100% of the patients). On the other hand, patients with pancreatic cancer and ovarian cancer were the less affected (appendix Table 7). There was a tendency for an increase in the prevalence of professionally reported oral side effects concomitantly with the number of cycles (appendix Table 8). Prevalence of self-reported oral side effects was 89.70% (95% CI

**Table 2** Oral assessment guide

Outcome	Categories	N	%
Ability to swallow	Normal swallow	301	81.6
	Some pain on swallowing	68	18.4
	Unable to swallow	0	0
Lips	Smooth, pink and moist	165	44.7
	Dry or cracked	200	54.2
	Ulcerated or bleeding	4	1.1
Tongue	Pink, moist, and papillae present	217	58.8
	Coated or loss of papillae with a shiny appearance with or without redness. Fungal infection.	147	39.8
	Blistered or cracked	5	1.4
Saliva	Watery	204	55.3
	Thick or ropy	165	44.7
	Absent	0	0
Mucous membrane	Pink and firm	306	82.9
	Reddened or coated without ulceration	58	15.7
	Ulceration with or without bleeding	5	1.4
Gingiva	Pink and firm	274	74.3
	Edematous with or without redness, smooth.	92	24.9
	Spontaneous bleeding or bleeding with pressure	3	0.8
Teeth	Clean and no debris	202	54.7
	Plaque or debris in localized areas (between teeth)	144	39.0
	Plaque or debris generalized along gum line	23	6.2
Voice	Normal	265	71.8
	Deeper or raspy	103	27.9
	Difficulty talking or crying, or painful	1	0.3

86.59%; 92.82%). Most common self-reported side effects were xerostomia (271 patients, 73.4%) and dysgeusia (228 patients, 61.8%), followed by oral pain (121 patients, 32.8%), eating discomfort (106 patients, 28.7%) and speech discomfort (74 patients, 20.1%). Highest mean VAS scores were reported in taste alterations and dry mouth (Table 3). Most self-reported oral side effects were expressed by patients with uterine cancer and Hodgkin lymphoma. Patients with chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma reported less oral complications (appendix Table 7). As in the professionally reported oral side effects, the prevalence of self-reported complications increased as the number of cycles did (appendix Table 8).

### Periodontal risk assessment

The results of the periodontal risk questionnaire are reported on Table 4. Most of the patients were between 40 and 65 years old (54.2%) and described themselves as medium socioeconomic class (62.6%). The largest group of patients did not report smoking (88.9%) nor alcoholic habits (87.0%). Nearly 80% of the patients reported

having had a dental checkup in the previous 2 years (77.2%) and 83.8% stated brushing their teeth at least twice a day. Only 16.3% of the individuals employed dental floss or interdental brushes on a daily basis. A quarter of the study population reported gingival bleeding, whereas almost 15% had tooth mobility and 17.5% had lost a tooth in the previous year. About half of the patients declared having a family history of periodontal disease.

Patients were categorized in three groups according to the risk of having or developing periodontal diseases, resulting in 62 patients (18.4%) included in the low-, 225 (61.0%) in the moderate-, and 50 (13.6%) in the high-risk groups.

**Table 3** Self-reported side effects

Secondary effect	N	%	Mean VAS score
Xerostomia	271	73.4%	3.85 (SD 3.00)
Dysgeusia	228	61.8%	3.61 (SD 3.51)
Oral pain	121	32.8%	1.34 (SD 2.30)
Eating discomfort	106	28.1%	1.14 (SD 2.09)
Speech discomfort	74	20.1%	0.78 (SD 1.88)

**Table 4** Periodontal risk assessment

Outcome	Categories	N	%
Sex: are you a man or a woman?	Women (1)	225	61
	Men (2)	144	39
Age: what is your age?	< 40 years (1)	34	9.2
	40–65 years (2)	200	54.2
	> 65 years (3)	135	36.6
Socioeconomic status: what is your family income level?	High class (0)	114	30.9
	Medium class (1)	231	62.6
	Low class (2)	24	6.5
Do your gums bleed?	No (0)	249	73.9
	I do not know (1)	2	0.6
	Sometimes (2)	71	21.1
	Frequently (3)	15	4.5
Have you noticed gum recession or do your teeth appear to be longer?	No (0)	209	62.0
	I do not know (1)	20	5.9
	Yes (3)	108	32.1
Do you have tooth mobility?	No (0)	276	81.9
	I do not know (1)	11	3.3
	Yes (3)	50	14.8
Have you lost a tooth recently?	No (0)	274	81.3
	I do not know (1)	4	1.2
	Yes (3)	59	17.5
Have you visited the dentist in the last two years?	Yes (0)	285	77.2
	I do not know (1)	0	0.0
	No (2)	84	22.8
Do you brush your teeth regularly?	3 times/day (0)	187	50.7
	2 times /day (1)	122	33.1
	< 1 time/day (2)	59	16.0
How frequently do you use dental floss or interproximal brushes?	Never (3)	1	0.3
	Daily (0)	60	16.3
	Weekly (1)	24	6.5
	Sometimes (2)	24	6.5
	Never (3)	261	70.7
Do you have overweight problems?	No (0)	270	73.2
	I do not know (1)	12	3.3
	Maybe (2)	49	13.3
	Yes (3)	38	10.3
Do you smoke?	No smoker (0)	328	88.9
	Occasional smoker (1)	8	2.2
	< 10 cg/day (3)	16	4.3
	> 10 cg/day (6)	17	4.6
Are you stressed?	Absence (0)	208	56.4
	Low (1)	91	24.7
	Moderate (2)	59	16.0
	High (3)	11	3.0
How many alcoholic beverages do you intake daily?	No (0)	321	87
	< 2 units/day (1)	43	11.7
	> 2 units/day (2)	5	1.4
Do your parents or siblings suffer from gum disease?	No (0)	190	51.5
	I do not know (1)	27	7.2
	Yes (3)	152	41.2
Have your parents or siblings lost their teeth early and have to wear dental prosthetics?	No (0)	192	52.0
	I do not know (1)	27	7.3
	Yes (3)	150	40.7
Do you have diabetes?	No (0)	334	90.5
	I do not know (1)	0	0
	Yes, but it is under control (2)	34	9.2
	Yes, and sometimes it is not controlled (6)	1	0.3
Do you have osteoporosis?	No (0)	334	90.5
	I do not know (1)	5	1.4
	Yes (2)	30	8.1
Prior to starting the chemotherapy treatment, did you suffer from oral herpes?	No (0)	303	82.1
	I do not know (1)	6	1.6
	Yes (2)	60	16.3
Did you suffered zoster herpes before starting the chemotherapy treatment?	No (0)	331	89.7
	I do not know (1)	5	1.4
	Yes (2)	33	8.9
Did you use to have frequent infections or low defenses before starting the chemotherapy?	No (0)	326	88.3
	I do not know (1)	10	2.7
	Yes (2)	33	8.9



### Association of oral side effects with the periodontal risk assessment

The results from the oral examination analyzed according to the patient's periodontal risk are presented in Table 5. Thirty-two participants (8.7%) were excluded from the periodontal risk assessment because of their edentulism, as the cause of the dental loss was not reported.

More oral alterations were found in patients with worse periodontal risk ( $p < 0.001$ ). Among the 62 patients classified as having low risk of developing periodontal diseases, 58.1% had good results in the oral exploration and 3.2% had severe oral problems. On the other hand, out of the 50 patients with high risk of periodontal diseases, only 6.0% presented a good

oral status while 34.0% had severe alterations. Statistical significant differences could be observed when analyzing each of the categories separately, except for voice alterations. Relationship among periodontal risk and tongue, gingival, and saliva alterations were remarkable.

Regarding PROMs, statistical significant relationship was found when analyzing the chemotherapy's side effects reported by the patients and the periodontal risk ( $p < 0.001$ ). Mean VAS results increased as the periodontal risk augmented. Patients with low risk of periodontal disease reported a mean VAS of dysgeusia of 3.03 (SD = 3.04) compared to a mean VAS of 4.90 (SD = 3.89) in patients with high risk. Similarly, patients with lower risk presented a mean VAS of xerostomia of 2.66 (SD 2.79) and patients with higher risk had a mean VAS of 4.98

**Table 5** Relationship between oral assessment guide and periodontal risk assessment. <sup>(1)</sup>Low risk versus moderate risk; <sup>(2)</sup>Low risk versus high risk; <sup>(3)</sup>Moderate risk versus high risk

		Periodontal risk			Chi-squared	p value (Bonferroni)
		Low	Moderate	High		
Ability to swallow	Normal swallow	60 (96.8%)	179 (79.6%)	36 (72.0%)	0.001	0.003 <sup>(1)</sup>
	Some pain on swallowing	2 (3.2%)	46 (20.4%)	14 (28.0%)		0.000 <sup>(2)</sup>
	Unable to swallow	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0.726 <sup>(3)</sup>
Lips	Smooth, pink, and moist	39 (62.9%)	86 (38.2%)	22 (44.0%)	0.045	0.003 <sup>(1)</sup>
	Dry or cracked	22 (35.5%)	137 (60.9%)	28 (56.0%)		0.237 <sup>(2)</sup>
	Ulcerated or bleeding	1 (1.6%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)		1.188 <sup>(3)</sup>
Tongue	Pink, moist, and papillae present	48 (77.4%)	131 (58.2%)	19 (38.1%)	0.000	0.015 <sup>(1)</sup>
	Coated or loss of papillae with a shiny appearance with or without redness.	14 (22.6%)	90 (40.0%)	31 (62.0%)		0.000 <sup>(2)</sup>
	Blistered or cracked	0 (0.0%)	4 (1.8%)	0 (0.0%)		0.078 <sup>(3)</sup>
Saliva	Watery	44 (71.0%)	117 (52.0%)	22 (44.0%)	0.008	0.024 <sup>(1)</sup>
	Thick or ropy.	18 (29.0%)	108 (48.0%)	28 (56.0%)		0.012 <sup>(2)</sup>
	Absent	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		0.918 <sup>(3)</sup>
Mucous membrane	Pink and firm	57 (91.9%)	191 (84.9%)	32 (64.0%)	0.000	0.381 <sup>(1)</sup>
	Reddened or coated without ulceration	5 (8.1%)	31 (13.8%)	17 (34.0%)		0.000 <sup>(2)</sup>
	Ulceration with or without bleeding	0 (0.0%)	3 (1.3%)	1 (2.0%)		0.006 <sup>(3)</sup>
Gingiva	Pink and firm	57 (91.9%)	174 (77.3%)	19 (38.0%)	0.000	0.030 <sup>(1)</sup>
	Edematous with or without redness, smooth.	5 (8.1%)	50 (22.2%)	29 (58.0%)		0.000 <sup>(2)</sup>
	Spontaneous bleeding or bleeding with pressure	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (4.0%)		0.000 <sup>(3)</sup>
Teeth	Clean and no debris	43 (69.4%)	124 (55.1%)	12 (24.0%)	0.000	0.096 <sup>(1)</sup>
	Plaque or debris in localized areas (between teeth)	18 (29.0%)	89 (39.6%)	28 (56.0%)		0.000 <sup>(2)</sup>
	Plaque or debris generalized along gum line	1 (1.6%)	12 (5.3%)	10 (20.0%)		0.000 <sup>(3)</sup>
Voice	Normal	48 (77.4%)	167 (74.2%)	30 (60.0%)	0.052	1.704 <sup>(1)</sup>
	Deeper or raspy	14 (22.6%)	57 (25.3%)	20 (40.0%)		0.138 <sup>(2)</sup>
	Difficulty talking or crying, or painful	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)		0.168 <sup>(3)</sup>
Oral assessment guide	Good oral health	36 (58.1%)	59 (26.2%)	3 (6.0%)	0.000	0.000 <sup>(1,2,3)</sup>
	Regular oral health	24 (38.7%)	145 (64.4%)	30 (60.0%)		
	Bad oral health	2 (3.2%)	21 (9.3%)	17 (34.0%)		



(SD2.94). Statistical differences were found between periodontal disease risk groups in xerostomia, dysgeusia, and oral pain (Table 6).

## Discussion

This study, designed to determine the frequency of oral complications in 369 patients undergoing chemotherapy, reported that close to 90% of patients had professional or self-reported oral complications. These prevalences are higher than those found by Gomes et al. [22] and Sweeney et al. [8] with values ranging 45.6–65% in hematological or terminal cancer patients (sample sizes 79–80) but similar to those found by Fayle and Curzon [9] in children and Jobbins et al. [23] in terminal cancer patients (89–97%) with bigger sample sizes (43–197 patients).

We found that most common side effects were oral pain (32.8%), lip alterations (55.3%), dysgeusia (61.8%), and xerostomia (73.4%). These values are similar to the percentage reported by Jobbins et al. in a sample of 197 patients [23]. Jensen et al. published in 2010 a systematic review stating that the weighted mean prevalence of xerostomia during chemotherapy was 49.9%, although the results showed

divergence due to the heterogeneity on cancer diagnosis, chemotherapy regimens, and the number of previous chemotherapy cycles [24].

The mean VAS score reported by our patients in xerostomia was 3.85 (in a scale from 0 to 10) (SD = 3.0) comparable to 3.66 described by Chan et al. [16]. If we exclude from the mean VAS score analysis those patients that reported not having suffered dry mouth, we find a mean VAS of 5.23 (SD = 2.23), similar to 5.4 described by Mercadante et al. [25]. Out of our 369 patients, 67 (18.15%) reported having severe xerostomia with a mean VAS of 8.34 (SD = 0.84), which seems to represent an important factor in their life quality.

Regarding dysgeusia, our results showed that 61.8% of the patients reported taste disturbances. This comprised changes in the flavor of particular food or beverages as well as all the food tasting the same. Ponticelli et al. analyzed taste changes and its impact in quality of life, concluding that 64% of their participants suffered dysgeusia, with a higher prevalence among women [26]. This coincides with our results, where 63.1% of women suffered dysgeusia compared with 59.7% of men, even though we found no significant statistical differences. Bernhardsson et al. described a 70% prevalence of taste and smell alterations, with alterations appearing

**Table 6** Relationship between self-reported side effects and periodontal risk assessment. <sup>(1)</sup>Low risk versus moderate risk; <sup>(2)</sup>Low risk versus high risk; <sup>(3)</sup>Moderate risk versus high risk

Chemotherapy's side effects	Periodontal risk assessment	N	Mean	SD	One-way ANOVA ( <i>p</i> value)	Post-hoc (Bonferroni)			
						Mean difference	95% CI		<i>p</i> value
							Low	Upper	
Oral pain	Low	62	0.74	1.639	0.007	−0.565	−1.35	0.22	0.248 <sup>(1)</sup>
	Moderate	225	1.31	2.328		−1.358	−2.39	−0.32	0.005 <sup>(2)</sup>
	High	50	2.10	2.597		−0.793	−1.64	0.06	0.077 <sup>(3)</sup>
Disgeusia	Low	62	3.03	3.046	0.017	−0.546	−1.76	0.67	0.846 <sup>(1)</sup>
	Moderate	225	3.58	3.569		−1.868	−3.48	−0.25	0.017 <sup>(2)</sup>
	High	50	4.90	3.893		−1.322	−2.65	0.01	0.051 <sup>(3)</sup>
Xerostomia	Low	62	2.66	2.799	0.000	−1.361	−2.37	−0.35	0.004 <sup>(1)</sup>
	Moderate	225	4.02	2.941		−2.319	−3.65	−0.99	0.000 <sup>(2)</sup>
	High	50	4.98	2.945		−0.958	−2.05	0.14	0.109 <sup>(3)</sup>
Speech discomfort	Low	62	0.48	1.686	0.311	−0.387	−1.06	0.28	0.497 <sup>(1)</sup>
	Moderate	225	0.87	2.046		−0.496	−1.39	0.39	0.541 <sup>(2)</sup>
	High	50	0.98	1.755		−0.109	−0.84	0.62	1.000 <sup>(3)</sup>
Eating discomfort	Low	62	0.66	1.366	0.103	−0.610	−1.33	0.11	0.130 <sup>(1)</sup>
	Moderate	225	1.27	2.235		−0.699	−1.66	0.26	0.242 <sup>(2)</sup>
	High	50	1.36	2.202		−0.089	−0.88	0.70	1.000 <sup>(3)</sup>
Total side effects	Low risk	62	7.58	6.525	0.000	−3.468	−6.39	−0.55	0.014 <sup>(1)</sup>
	Moderate risk	225	11.05	8.619		−6.739	−10.61	−2.87	0.000 <sup>(2)</sup>
	High risk	50	14.32	9.809		−3.271	−6.46	−0.09	0.042 <sup>(3)</sup>

just a few days after the first chemotherapy infusion [27]. Other studies showed a lower prevalence of dysgeusia of about 40% [5, 23, 28], which could be due to chemosensory alterations being scarcely reported unless the healthcare professional explicitly ask the patient to provide information about it [27, 29].

One of the most known oral side effects of chemotherapy is mucositis, with an estimated prevalence between 13 and 65% [14, 17]. Patients were evaluated while receiving the chemotherapy infusion, which corresponds to 21 days after the previous chemotherapy infusion (depending on the chemotherapeutic regimen they were under). Mucositis secondary to chemotherapy usually has its peak symptoms 5 to 10 days after the drug intake [30], so when patients were explored, most of the symptoms and signs of the mucositis had disappeared. Nevertheless, in the oral assessment guide, the buccal mucosa and the tongue were evaluated, and in some patients (17.1%), some residual signs of mucositis were found, such as reddened or coated mucous membrane with or without ulceration.

This huge variability could be due to multiple factors, the most important one being the underreporting of mild mucositis, which frequently remains unnoticed, time of oral exploration after the chemotherapy infusion, different type of cancer, and/or chemotherapy regimens analyzed and the diverse diagnosis scales used [11, 24].

In our study, we aimed to evaluate the relationship between periodontal risk and the appearance of oral secondary effects. Having a good oral health and maintaining good oral hygiene have been associated to a lower risk of developing chemotherapy's side effects [7, 17]. We evaluated the patients' periodontal status by using a questionnaire validated for Spanish population that analyzed the risk of having or developing periodontal disease [21]. Our results showed that patients with lower risk of periodontal disease suffered less secondary effects and with less intensity. Statistical differences were found when analyzing the VAS reported by the patient in most of categories according to the periodontal risk. General oral health was evaluated by examining the oral cavity following the guide developed by Eilers et al., which was specifically designed to evaluate oral status in a hospital environment [20]. Our results stated that patients with higher risk of having or developing periodontal disease had worse oral status during chemotherapy and more mucosal complications, which could be due to the important role that oral hygiene plays both in periodontal disease and in the appearance of chemotherapy's side effects. The review by Fitzpatrick and Katz (2010) concluded that there is real potential that the periodontal diseases may be a risk factor for many forms of malignancy, existing a strong degree of evidence of association between periodontitis and oral

cancer, although they found that tobacco and alcohol could act as confounding factors [31]. Over 30 years ago, some authors described that chemotherapy could cause an exacerbation of a preexisting periodontal disease [32]. More recently, some studies have shown a relationship between chemotherapy and an increase in some periodontal indexes, such as plaque index, bleeding index, gingival index, and probing depth). Most of these alterations reverted once the chemotherapy treatment finished [33–35].

This study has some limitations, mainly due to the lack of possibility to examine patients in a dental chair, as the place where they received the chemotherapy infusion (Hospital de Día at Hospital Universitario La Paz) had not the adequate facilities. That is the reason why we had to use validated questionnaires to assess the oral status as well as the periodontal disease risk. They are simple, cheap, and easy to use tools that enabled us to evaluate our variables. Another limitation is related to the moment of the examination (while receiving the chemotherapy), as the majority of complications take place 5 to 7 days after the treatment. However, this schedule enabled us to reach a broader sample of patients. Also, this study includes a great variety of cancer types and different treatment regimens, resulting in a very heterogeneous patient's sample. Further studies evaluating patients with the same type and stage of cancer 5 to 7 days after having received the chemotherapy infusion when the side effects are at its peak point, in a dental chair and using periodontal indexes, should be designed.

## Conclusions

The most common oral side effects found in patients receiving chemotherapy for solid tumors or hematological cancer were xerostomia and dysgeusia, with a prevalence oral side effects (professional or self-reported) higher than 85%. The risk of the patient of having oral side effects augments as the risk of having or developing periodontal diseases does.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** "All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards."

**Informed consent** Informed consent was signed by all the participants in the study.

## Appendix

**Table 7** Prevalence of side effects regarding the type of cancer

Type of cancer	N	Prevalence of professionally reported oral side effects	Prevalence of self-reported oral side effects
Breast cancer	79	86.1%	91.1%
Colorectal cancer	66	84.8%	90.9%
Lung cancer	64	89.1%	87.5%
Non-Hodgkin lymphoma	28	82.1%	82.1%
Other solid tumors	27	88.8%	92.6%
Liver cancer	19	89.5%	89.5%
Pancreatic cancer	17	82.4%	88.2%
Gastrointestinal cancer	16	87.5%	87.5%
Uterine cancer	15	100.0%	100.0%
Ovarian cancer	14	71.4%	92.9%
Hodgkin lymphoma	9	100.0%	100.0%
Chronic lymphocytic leukemia	7	85.7%	57.1%
Prostate cancer	5	100.0%	100.0%
Multiple myeloma	3	100.0%	100.0%

**Table 8** Prevalence of oral side effects regarding the number of cycles already received by the patient

Number of cycles already received	N	Prevalence of professionally reported oral side effects	Prevalence of self-reported oral side effects
1	104	82.70%	83.70%
2	71	83.10%	87.30%
3	53	88.70%	94.30%
4	39	89.70%	94.90%
5	14	92.90%	85.70%
6	24	91.70%	91.70%
7	14	85.70%	92.90%
8	6	100.00%	100.00%
9	2	100.00%	100.00%
≥ 10	42	92.85%	95.23%



**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## References

- Ruiz-Esqueda G, Nervi B, Vargas A, Maíz A (2011) Treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis. *Rev Med Chil* 139(3):373–381. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872011000300015>
- Wong HM (2014) Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *Sci World J* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/581795>
- Watters A, Epstein J, Agulnik M (2011) Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol* 47(6):441–448. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.03.028>
- López BC, Esteve CG, Pérez MGS (2011) Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent* 3(1):31–42. <https://doi.org/10.4317/jced.3.e31>
- Hsu H-C, Tsai S-Y, Wu S-L, Jeang S-R, Ho M-Y, Liou W-S, Chiang A-J, Chang T-H (2017) Longitudinal perceptions of the side effects of chemotherapy in patients with gynecological cancer. *Support Care Cancer* 25(11):3457–3464. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3768-7>
- López BC (2014) Oral toxicity produced by chemotherapy: a systematic review. *J Clin Exp Dent* 6(1):81–90. <https://doi.org/10.4317/jced.51337>
- Sonis S, Kunz A (1988) Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65(1):19–22. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(88\)90184-3](https://doi.org/10.1016/0030-4220(88)90184-3)
- Sweeney M, Bagg J, Baxter W, Aitchison T (1998) Oral disease in terminally ill cancer patients with xerostomia. *Oral Oncol* 34(2):123–126. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(97\)00076-6](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(97)00076-6)
- Fayle SA, Curzon ME (1991) Oral complications in pediatric oncology patients. *Pediatr Dent* 13(5):289–295
- Cheng KKF (2007) Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergoing cancer therapy. *J Clin Nurs* 16(11):2114–2121. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01618.x>
- Dodd M, Facione N, Dibble S, MacPhail L (1996) Comparison of methods to determine the prevalence and nature of oral mucositis. *Cancer Pract* 4(6):312–318
- Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, Popplewell L, Maghami E (2012) Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 62(6):400–422. <https://doi.org/10.3322/caac.21157>
- Sonis ST, Lieberman A, Sonis AL (1978) Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J Am Dent Assoc* 97(3):468–472. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1978.0304>
- Andersson P, Persson L, Hallberg IR, Renvert S (1999) Testing an oral assessment guide during chemotherapy treatment in a Swedish care setting: a pilot study. *J Clin Nurs* 8(2):150–158. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2702.1999.00237.x>
- Scully C, Epstein JB (1996) Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 32(5):281–292. [https://doi.org/10.1016/0964-1955\(96\)00037-1](https://doi.org/10.1016/0964-1955(96)00037-1)
- Chan CW, Chang AM, Molassiotis A, Lee IY, Lee GC (2003) Oral complications in Chinese cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer* 11(1):48–55. <https://doi.org/10.1007/s00520-002-0413-9>
- Konwinska MD, Mehr K, Owecka M, Kulczyk T (2014) Oral health status in patients undergoing chemotherapy for lung cancer. *Open J Dent Oral Med* 2(1):17–21. <https://doi.org/10.13189/ojdom.2014.020104>
- Villafuerte KRV, Martinez CJH, Dantas FT, Carrara HHA, dos Reis FJC, Palioto DB (2018) The impact of chemotherapeutic treatment on the oral microbiota of cancer patients: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 125:552–566
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE (2014) MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 120(10):1453–1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>
- Eilers J, Berger AM, Petersen M (1987) Development, testing, and application of the oral assessment guide. *Oncol Nurs Forum* 15(3):325–330
- Serrano JHD (2011) Evaluación de un cuestionario para la asignación del riesgo individual del individuo en el desarrollo de las enfermedades periodontales. *Periodoncia y Osteointegración* 21(2):133–142
- Gomes AOF, Junior AS, Noce CW, Ferreira M, Maiolino A, Torres SR (2018) The frequency of oral conditions detected in hematology inpatients. *Hematol Transfus Cell Ther* 40:240–244. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.02.006>
- Jobbins J, Bagg J, Finlay IG, Addy M, Newcombe R (1992) Oral and dental disease in terminally ill cancer patients. *BMJ* 304(6842):1612. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6842.1612>
- Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN (2010) A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 18(8):1039–1060. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0827-8>
- Mercadante S, Aielli F, Adile C, Ferrera P, Valle A, Fusco F, Caruselli A, Carboni C, Massimo P, Masducci F (2015) Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 23(11):3249–3255. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2720-y>
- Ponticelli E, Clari M, Frigerio S, De Clemente A, Bergese I, Scavino E, Bernardini A, Sacerdote C (2017) Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: a cross-sectional study. *Eur J Cancer Care* 26 (2). doi:<https://doi.org/10.1111/ecc.12633>
- Bernhardson B-M, Tishelman C, Rutqvist LE (2008) Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 16(3):275–283. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0319-7>
- Lockhart PB, Sonis ST (1981) Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. *J Dermatol Surg Oncol* 7(12):1019–1025. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1981.tb00208.x>
- Taichman LS, Van Poznak CH, Inglehart MR (2018) Oral health-related concerns, behavior, and communication with health care providers of patients with breast cancer: impact of different treatments. *Spec Care Dentist* 38(1):36–45. <https://doi.org/10.1111/scd.12266>
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB (2004) Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* 100(S9):1995–2025. <https://doi.org/10.1002/cncr.20162>
- Fitzpatrick SG, Katz J (2010) The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. *J Dent* 38(2):83–95. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2009.10.007>
- Overholser C, Peterson DE, Williams LT, Schimpff SC (1982) Periodontal infection in patients with acute nonlymphocytic leukemia: prevalence of acute exacerbations. *Arch Intern Med* 142(3):551–554. <https://doi.org/10.1001/archinte.1982.00340160131025>

33. Djuric M, Cakic S, Hadzi-Mihailovic M, Petrovic D, Jankovic L (2010) Oral status in patients receiving 5-fluorouracil for colorectal cancer. *J BUON* 15(3):475–479
34. Jensen SB, Mouridsen HT, Bergmann OJ, Reibel J, Brunner N, Nauntofte B (2008) Oral mucosal lesions, microbial changes, and taste disturbances induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 106(2):217–226. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.04.003>
35. Mazzeo MA, Linares JA, Campos ML, Busamia BE, Dubersarsky C, Lavarda M, Jarchum G, Finkelberg AB (2009) Oral signs of intravenous chemotherapy with 5-Fluorouracil and Leucovorin calcium in colon cancer treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14(3):E108–E113

## Anexo 2. Certificado de la Comisión de Investigación IdiPAZ.



Hospital Universitario La Paz  
Paseo de La Castellana, 261  
Edificio Escuela de Enfermería, 4ª Planta  
28046 - Madrid

### Comisión de Investigación IdiPAZ

#### Informe Proyecto de Investigación

Madrid, 18 de julio de 2016

La Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz - IdiPAZ ha examinado el proyecto de investigación titulado:

**“Alteraciones orales secundarias al tratamiento con quimioterapia: estudio transversal”**

**Investigador Principal:** Rocío Cerero Lapiedra. Servicio de Medicina Oral del Departamento de Estomatología III de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

El Proyecto de Investigación cumple los requisitos metodológicos necesarios y es viable en todos sus términos, por todo ello la Comisión de Investigación lo ha considerado adecuado y ha decidido su aprobación para ser presentado en el CEIC.

**Fdo.: Francisco Arnalich Fernández**  
Presidente Comisión de Investigación IdiPAZ

**Fdo.: David Hardisson Hernaez**  
Secretario Comisión de Investigación IdiPAZ

### Anexo 3. Certificado de la resolución del Comité Ético.



#### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de las investigadoras Rocio Cerero Lapiedra Departamento de Estomatología III de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid y Beatriz Castelo Fernández del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **"ALTERACIONES ORALES EN PACIENTES SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA"**, Versión 4.0 con enmienda de 25 septiembre 2016, Hoja Información Paciente/Consentimiento Informado Versión 3 de 28 septiembre 2016, código HULP: PI-2485

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la investigadora Beatriz Castelo Fernández del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario "La Paz" en colaboración con la Dra. Rocio Cerero Lapiedra del Departamento de Estomatología III de la Facultad Odontología de la Universidad Complutense de Madrid como investigadores principales.

Lo que firmo en Madrid a 28 de septiembre 2016

  
Firmado:  
D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde

## **Anexo 4. Consentimiento informado**

### **HOJA DE INFORMACIÓN PACIENTE**

**Título del proyecto: “ALTERACIONES ORALES EN EL PACIENTE SOMETIDO A QUIMIOTERAPIA: ESTUDIO TRANSVERSAL”**

**Investigadores principales:** Dra. Beatriz Castelo Fernández del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario La Paz y la Dra. Rocío Cerero Lapiedra del Departamento de Estomatología III, Facultad Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

**Coinvestigadores:** Begoña García Chías del Departamento de Estomatología III, Facultad Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Dra. Elena Figuero Ruiz del Departamento de Estomatología III, Facultad Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Dr. José Luis Cebrián Carretero del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario La Paz.

Le proponemos invitarle a participar en un estudio de investigación clínica cuyo objetivo es valorar las posibles lesiones en la boca como consecuencia de la quimioterapia que está recibiendo.

Tómese el tiempo que necesite para leer detenidamente esta hoja de información y si quiere consulte con su familiar. La participación en el estudio es voluntaria y si usted decide no participar no habrá ningún problema en la relación que tiene usted con su médico ni con el tratamiento que usted precisa. Si usted decide participar, se le pedirá que firme este documento y se le proporcionará una copia del mismo. Puede ocurrir que a pesar de haber aceptado participar usted decida en cualquier momento retirarse y lo debe comunicar al equipo investigador sin que esto le produzca ningún perjuicio en la relación con su médico ni con los tratamientos que usted precise.

#### **¿En qué consiste mi participación?**

El estudio conlleva una serie de procedimientos que le explicamos a continuación: se le realizarán una serie de preguntas en relación con su edad, consumo de tabaco, tipo de higiene oral que realiza y datos de su salud en general y de la enfermedad que ha motivado el tratamiento con quimioterapia actual. También se anotarán los análisis de sangre que se le realizaron antes de comenzar con la quimioterapia. Así mismo se le realizará una exploración de la boca para visualizar sus encías, dientes, lengua, grado de sequedad etc. con la ayuda de un foco de luz. Por último, se le pedirá que valore, con una escala del 1 al 10, si usted ha sufrido, desde que le administraron el último ciclo de quimioterapia, dolor, cambios en el sabor de los alimentos, boca seca, molestias al hablar o molestias al comer. Todos los procedimientos se realizarán en una sola visita, mientras está recibiendo el ciclo de quimioterapia en el Hospital de Día. La duración estimada de la visita es de 15 minutos.

La exploración que se le va a realizar de la cavidad oral habitualmente no suele producir molestias o dolor o serían mínimos.

No se le garantiza que usted vaya a obtener un beneficio directo por la participación en el estudio. Sin embargo es posible que los resultados del estudio puedan ayudar en el futuro a otros pacientes a un conocimiento mejor de las lesiones orales de la quimioterapia

#### **Confidencialidad**

Todos sus datos recogidos del estudio estarán disociados de tal forma que se le asignará un código alfa numérico y solamente el investigador principal conocerá la relación con sus datos. Por tanto todos sus datos serán tratados de forma confidencial según establece la L.O.P.D 15/1999 y los derechos que conlleva de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos. Para ello debe contactar con algún miembro del equipo investigador y comunicarle su decisión.



El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital La Paz. Es posible que este Comité u otras Autoridades sanitarias puedan acceder a estos datos para comprobar que el estudio se está realizando correctamente.

Es posible que los resultados del estudio puedan ser publicados en congresos o reuniones médicas y en revistas científicas pero siempre salvaguardando la confidencialidad de sus datos personales.

**Contactos para información adicional.**

El médico responderá a las preguntas que tenga sobre el estudio en cualquier momento y para ello puede contactar con la Dra. Rocío Cerero o con Begoña García Chías en el teléfono 913941963.

Si tiene alguna pregunta antes de que se decida a participar en el estudio, o en cualquier otro momento, no dude en contactar con cualquiera de los miembros del equipo de investigación.

**Versión 3 de 28 septiembre 2016**

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Proyecto de Investigación: **ALTERACIONES ORALES EN EL PACIENTE SOMETIDO A QUIMIOTERAPIA: ESTUDIO TRANSVERSAL**

Promotor: **Dra. Beatriz Castelo Fernández del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario La Paz y la Dra. Rocío Cerero Lapiedra del Departamento de Estomatología III, Facultad Odontología, Universidad Complutense de Madrid.**

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA :

FECHA :

**Anexo 5. Cuaderno de recogida de datos.**

Fecha:

Código paciente:

Evaluador:

Criterios inclusión	
Paciente sometido a quimioterapia oncológica	
Paciente dispuesto a colaborar	
Paciente capaz de leer y entender el consentimiento informado	
Criterios exclusión	
Pacientes con radioterapia de cabeza y cuello	
Pacientes recibiendo el primer ciclo de quimioterapia	
Paciente con patología de la mucosa oral previa	

**1. Cuestionario demográfico, de salud general y salud bucodental.**

Fecha de nacimiento	
Sexo (M/H)	
Uso de tabaco	4. Sí 5. No 6. Ex fumador (número de meses sin fumar)
Patología sistémica previa al cáncer	
Medicación previa	
Última visita al dentista	6. < 6 meses 7. 6 meses – 1 año 8. 1 año – 2 años 9. 2 años – 5 años 10. > 5 años.
Cepillado dental	5. 3 veces al día 6. 2 veces al día 7. 1 vez al día 8. Menos de 1 vez al día
Higiene oral	6. Marca pasta dental 7. Uso de seda dental (sí/no) 8. Uso de cepillos interproximales (sí/no) 9. Uso de colutorio (sí/no) (marca)
¿Lleva prótesis removable? (Sí/No)	

## 2. Información sobre el cáncer y el tratamiento

Localización de cáncer	
Antecedente de cáncer	1. Sí 2. No
Tratamiento	1. Quimioterapia: 1. Sí 2. No 2. Radioterapia: 1. Sí 2. No 3. Cirugía: 1. Sí 2. No 1. Pre QT 2. Post QT
Fármacos quimioterapia	
Número de ciclo actual	
Número de ciclos estimados	

## 3. Estado de la cavidad oral – Guía de Eilers.

Categoría	Descripción	Resultado
Capacidad para tragar	1. Normal sin dificultad 2. Dificultad al tragar 3. Imposibilidad para tragar	
Labios y comisuras	1. Normales: suaves, rosas e hidratados 2. Secos, agrietados o inflamados 3. Ulcerados o sangrantes	
Lengua	1. Normal: firme, sin fisuras. Rosa y húmeda 2. Lengua saburral, con pérdida papilar, aspecto brillante, rojiza o no, con o sin sobreinfección por candida. 3. Ulcerada, descamada o agrietada	
Saliva	1. Normal: acuosa 2. Escasa y viscosa 3. Ausente	
Membranas mucosas	1. Rosas e hidratadas 2. Enrojecidas o edematosas, sin ulceraciones 3. Ulceradas, con o sin sangrado	
Encías	1. Rosas y firmes 2. Edematosas, con o sin enrojecimiento 3. Sangrado espontáneo o a la presión.	
Dientes	1. Limpios, sin restos de comida 2. Placa o cálculo en áreas localizadas (zonas interproximales) 3. Placa o cálculo generalizada a lo largo de la encía.	
Voz	1. Normal 2. Profunda o carrasposa 3. Dificultad o dolor al hablar	

#### 4. Evaluación periodontal

Categoría	Descripción	Resultado
1.1 Sexo: ¿es usted hombre o mujer?	1. Mujer 2. Hombre	
1.2 Edad: ¿qué edad tiene?	1. < 40 años 2. 40-65 años 3. > 65 años	
1.3 Estatus socioeconómico: ¿cuál es el nivel de ingresos de su familia?	0. Medio – alto. 1. Medio. 2. Medio – bajo.	
2.1 ¿Le sangran las encías?	0. No 1. No se 2. Alguna vez 3. Frecuentemente	
2.2 ¿Se han retraído las encías o sus dientes parecen más largos?	0. No 1. No se 2. Alguna vez 3. Frecuentemente	
2.3 ¿Se le mueven los dientes?	0. No 1. No se 2. Alguna vez 3. Frecuentemente	
2.4 ¿Ha perdido recientemente algún diente?	1. No 2. No se 4. Sí	
4.1 ¿Ha visitado al dentista en los últimos dos años?	1. Sí 2. No lo se 3. No	
4.2 ¿Se cepilla los dientes regularmente?	0. 3 veces/día 1. 2 veces/día 2. Alguna vez 3. Nunca	
4.3 ¿Con qué frecuencia utiliza hilo de seda o cepillos interproximales?	0. Diariamente 1. Semanalmente 2. Alguna vez 3. Nunca	
4.1 ¿Tiene problemas de sobrepeso?	0. No 1. No se 2. Puede ser 3. Sí	
4.2 ¿Fuma?	0. No 1. Fumador ocasional 3. < 10 cigarros/día 6. > 10 cigarros/día	
4.3 ¿Tiene mucho estrés?	0. No 1. Algo 2. Alto estrés 3. Muy alto estrés	
4.4 ¿Qué cantidad de bebidas alcohólicas toma cada día?	0. No 1. <2 vasos vino /cerveza 2. >2 vasos vino /cerveza	
5.1 Sus padres o hermanos, ¿han tenido enfermedad de las encías?	0. No 1. No lo se 3. Sí	

5.2 ¿Sus padres o hermanos han perdido los dientes de forma temprana y tienen que llevar dientes postizos?	0. No 1. No lo se 3. Sí	
6.1 ¿Tiene diabetes?	0. No 1. No lo se 2. Sí, pero bien controlada 6. Sí, pero a veces descontrolada	
6.2 ¿Tiene osteoporosis?	0. No 1. No lo se 2. Sí	
6.3 Antes de comenzar la quimioterapia, ¿sufría infecciones por herpes recurrentes, como las “calenturas” de los labios?	0. No 1. No lo se 2. Sí	
6.4 ¿Tuvo herpes zóster antes de comenzar la quimioterapia?	0. No 1. No lo se 2. Sí	
6.5 Antes de comenzar la quimioterapia, ¿tenía tendencia a tener infecciones, o a que sus defensas estuvieran bajas?	0. No 1. No lo se 2. Sí	

## 5. Variables relacionadas con el paciente – escala visual analógica

¿Desde el último ciclo de quimioterapia:

... Ha notado dolor en la boca?	
... Ha notado cambios en el sabor de los alimentos/bebidas?	
... Ha notado la boca seca?	
... Ha notado molestias al hablar?	
... Ha notado molestias al comer?	



## **VII. BIBLIOGRAFÍA**





1. American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures. 4th Edition. Ed. Atlanta. American Cancer Society; 2018.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA-cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2018. SEOM. 2018.
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCare-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.
5. Skeel RT, Khleif SN. Handbook of cancer chemotherapy: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
6. Ponce CG, Garrido MJM. Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia. SEOM. 2017.
7. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Portolés A. Farmacología básica y clínica. 18a edición ed: Editorial Médica Panamericana; 2009.
8. López BC, Esteve CG, Pérez MGS. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent.* 2011;3(1):31-42.
9. Hsu H-C, Tsai S-Y, Wu S-L, Jeang S-R, Ho M-Y, Liou W-S, et al. Longitudinal perceptions of the side effects of chemotherapy in patients with gynecological cancer. *Support Care Cancer.* 2017;25(11):3457-64.
10. Wagland R, Richardson A, Armes J, Hankins M, Lennan E, Griffiths P. Treatment-related problems experienced by cancer patients undergoing chemotherapy: a scoping review. *Eur J Cancer Care.* 2015;24(5):605-17.
11. El Osta N, El Osta L, Lassauzay C, Ghosn M, Tubert-Jeannin S, Hennequin M. Oral health and chemotherapy act as cofactors in malnutrition in the elderly with other cancers than head and neck malignancies. *Clin Oral Invest.* 2019;23(1):235-43.
12. López BC. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(1):81-90.
13. Raber-Durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, Lalla RV, Schubert MM, Fibbe WE. Oral complications and management considerations in patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Cancer Ther.* 2004;1(4):219-29.
14. Villafuerte KRV, Martinez CdJH, Dantas FT, Carrara HHA, dos Reis FJC, Palioto DB. The impact of chemotherapeutic treatment on the oral microbiota of cancer patients: A systematic review. *Or Surg Or Med Or Pa.* 2018;125(6):552-66.
15. Cheng KKF. Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergoing cancer therapy. *J Clin Nurs.* 2007;16(11):2114-21.
16. Sweeney M, Bagg J, Baxter W, Aitchison T. Oral disease in terminally ill cancer patients with xerostomia. *Oral oncol.* 1998;34(2):123-6.
17. Brennan MT, Elting LS, Spijkervet FK. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):979-84.
18. Oneschuk D, Hanson J, Bruera E. A survey of mouth pain and dryness in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2000;8(5):372-6.
19. Çakmak S, Nural N. Incidence of and risk factors for development of oral mucositis in outpatients undergoing cancer chemotherapy. *Int J Nurs Pract.* 2018;25(1):e12710.
20. McGuire DB, Yeager KA, Dudley WN, Peterson DE, Owen DC, Lin LS, et al. Acute oral pain and mucositis in bone marrow transplant and leukemia patients: data from a pilot study. *Cancer nurs.* 1998;21(6):385-93.
21. Sonis ST, Lieberman A, Sonis AL. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J Am Dent Assoc.* 1978;97(3):468-72.
22. Portenoy R, Thaler H, Kornblith A, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Coyle N, et al. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual Life Res.* 1994;3(3):183-9.

23. Jensen SB, Mouridsen HT, Bergmann OJ, Reibel J, Brunner N, Nauntofte B. Oral mucosal lesions, microbial changes, and taste disturbances induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oral surg oral med Oral pathol.* 2008;106(2):217-26.
24. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the Oral Mucosa Caused by Chemotherapeutic Agents. *J Dermatol Surg Oncol.* 1981;7(12):1019-25.
25. Jobbins J, Bagg J, Finlay IG, Addy M, Newcombe R. Oral and dental disease in terminally ill cancer patients. *BMJ: Brit Med J.* 1992;304(6842):1612.
26. Wagland R, Richardson A, Ewings S, Armes J, Lennan E, Hankins M, et al. Prevalence of cancer chemotherapy-related problems, their relation to health-related quality of life and associated supportive care: a cross-sectional survey. *Support Care Cancer.* 2016;24(12):4901-11.
27. El-Housseiny A, Saleh S, El-Masry A, Allam A. Assessment of oral complications in children receiving chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent.* 2007;31(4):267-73.
28. Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S, Friess W, Wichmann M, Heckmann JG, et al. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia—a randomized clinical trial. *J Dent Res.* 2005;84(1):35-8.
29. Amézaga J, Alfaro B, Ríos Y, Larraioz A, Ugartemendia G, Urruticoechea A, et al. Assessing taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy according to treatment. *Support Care Cancer.* 2018;26(12):4077-86.
30. Speck RM, DeMichele A, Farrar JT, Hennessy S, Mao JJ, Stineman MG, et al. Taste alteration in breast cancer patients treated with taxane chemotherapy: experience, effect, and coping strategies. *Support Care Cancer.* 2013;21(2):549-55.
31. Hong JH, Omur-Ozbek P, Stanek BT, Dietrich AM, Duncan SE, Lee Y, et al. Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol.* 2009;7(2):58-65.
32. Bernhardson B-M, Tishelman C, Rutqvist LE. Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2008;16(3):275-83.
33. Halyard MY. Taste and smell alterations in cancer patients—real problems with few solutions. *J Support Oncol.* 2009;7(2):68-9.
34. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KE, Elting LS, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1081-7.
35. Wickham RS, Rehwaldt M, Kefer C, Shott S, Abbas K, Glynn-Tucker E, et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncol nurs forum.* 1999;26(4):697-706.
36. Imai H, Soeda H, Komine K, Otsuka K, Shibata H. Preliminary estimation of the prevalence of chemotherapy-induced dysgeusia in Japanese patients with cancer. *BMC Palliat Care.* 2013;12(1):38.
37. Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berkold S, Hundt W, Kriner M, et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1899-905.
38. Zabernigg A, Gamper E-M, Giesinger JM, Rumpold G, Kemmler G, Gattringer K, et al. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist.* 2010;15(8):913-20.
39. Jensen S, Pedersen A, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2003;11(4):207-25.
40. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1039-60.
41. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Ferrera P, Valle A, Fusco F, et al. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 2015;23(11):3249-55.

42. Jensen SB, Mouridsen HT, Reibel J, Brünner N, Nauntofte B. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. *Oral oncol.* 2008;44(2):162-73.
43. Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. *Spec Care dent.* 1998;18(5):189-93.
44. Oliveira Lula EC CAC, Ferreira Lopes F, Amaral Pereira AL. . Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients. *Int J Pediatr Otorhi.* 2007;71(11):1681-5.
45. Fayle SA, Curzon ME. Oral complications in pediatric oncology patients. *Pediatr Dent.* 1991;13(5):289-95.
46. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol.* 2004;2(1):21-32.
47. Stokman M, Spijkervet F, Boezen H, Schouten J, Roodenburg J, De Vries E. Preventive intervention possibilities in radiotherapy-and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res.* 2006;85(8):690-700.
48. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA-Cancer J Clin.* 2001;51(5):290-315.
49. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer.* 2004;100(S9):1995-2025.
50. Scully C, Sonis S, Diz P. Oral mucositis. *Oral dis.* 2006;12(3):229-41.
51. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol.* 2009;45(12):1015-20.
52. Sonis S. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral oncol.* 1998;34(1):39-43.
53. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453-61.
54. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD, Michelet M, Bekele BN, Elting LS. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer.* 2006;14(6):505-15.
55. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer.* 2006;106(2):329-36.
56. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer.* 2007;15(5):491-6.
57. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA-cancer J Clin.* 2012;62(6):400-22.
58. Gomes AOF, Junior AS, Noce CW, Ferreira M, Maiolino A, Torres SR. The frequency of oral conditions detected in hematology inpatients. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2018;40(3):240-4.
59. Ramirez-Amador V E-P, Mohar A, Reynoso-Gómez E, Volkow-Fernández P, Guarner J, Sánchez-Mejorada G. . Chemotherapy-associated Oral Mucosal Lesions in Patients with Leukaemia. *Oral Oncol, Eur J Cancer.* 1996;32B(5):322-7.
60. Andersson P, Persson L, Hallberg IR, Renvert S. Testing an oral assessment guide during chemotherapy treatment in a Swedish care setting: a pilot study. *J Clin Nurs.* 1999;8(2):150-8.
61. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):985-92.
62. Dodd M, Facione N, Dibble S, MacPhail L. Comparison of methods to determine the prevalence and nature of oral mucositis. *Cancer pract.* 1996;4(6):312-8.
63. Konwinska MD, Mehr K, Owecka M, Kulczyk T. Oral Health Status in Patients Undergoing Chemotherapy for Lung Cancer. *Open J Dent Oral Med.* 2014;2(1):17-21.

64. Yenugadhati N, Albalawi AN, Qureshey AT, Qureshey ET, Al-Jahdali H, Jazieh AR, et al. Associated factors for oral health problems in a sample of Saudi cancer patients. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1285-93.
65. Öhrn KE, Wahlin Y-B, Sjöden P-O. Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. *Support Care Cancer.* 2001;9(4):247-57.
66. Ponticelli E, Clari M, Frigerio S, De Clemente A, Bergese I, Scavino E, et al. Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A cross-sectional study. *Eur J Cancer Care.* 2017;26(2):e12633.
67. Nies YH, Ali AM, Abdullah N, Islahudin F, Shah NM. A qualitative study among breast cancer patients on chemotherapy: experiences and side-effects. *Patient Prefer Adher.* 2018;12:1955-64.
68. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A. A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(4):244-8.
69. Gamper E-M, Zabernigg A, Wintner LM, Giesinger JM, Oberguggenberger A, Kemmler G, et al. Coming to your senses: detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. A systematic review. *J Pain Symptom Manag.* 2012;44(6):880-95.
70. WHO. World Health Organization Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO offset publication. 1979;48.
71. López Castaño F, Oñate Sánchez RE, Roldán Chicano R, Cabrerizo Merino M. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas: Revisión. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(5):412-21.
72. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v3. 0 (CTCAE). Cancer Therapy Evaluation Program. 2006.
73. Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, Vargas-Chanes D, Nair S, Cha SS, et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1491-8.
74. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003;39(2):91-100.
75. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2017;25(5):1713-39.
76. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996;32(5):281-92.
77. Smith DK, Castellanos EH, Murphy BA. Financial and socio-economic factors influencing pre-and post-cancer therapy oral care. *Support Care Cancer.* 2018;26(7):2143-8.
78. Singh N, Scully C, Joyston-Bechal S. Oral complications of cancer therapies: prevention and management. *Clin oncol* 1996;8(1):15-24.
79. López Galindo MP, Bagán JV, Jiménez Soriano Y, Alpiste F, Camps C. Valoración clínica del estado dental y periodontal en un grupo de pacientes oncológicos, previo inicio de la quimioterapia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(1):17-21.
80. Chan CW, Chang AM, Molassiotis A, Lee IY, Lee GC. Oral complications in Chinese cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2003;11(1):48-55.
81. Laheij AM, de Soet JJ, Peter A, Kuijper EJ, Kraneveld EA, van Loveren C, et al. Oral bacteria and yeasts in relationship to oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer.* 2012;20(12):3231-40.
82. Overholser C, Peterson DE, Williams LT, Schimpff SC. Periodontal infection in patients with acute nonlymphocytic leukemia: Prevalence of acute exacerbations. *Arch Intern Med.* 1982;142(3):551-4.
83. Reynolds MA, Minah GE, Peterson DE, Weikel DS, Williams LT, Overholser CD, et al. Periodontal disease and oral microbial successions during myelosuppressive cancer chemotherapy. *J Clin Periodontol.* 1989;16(3):185-9.

84. Peterson DE, Minah G, Overholser CD, Suzuki J, DePaola L, Stansbury D, et al. Microbiology of acute periodontal infection in myelosuppressed cancer patients. *J Clin Oncol*. 1987;5(9):1461-8.
85. Krasuska-Sławińska E, Dembowska-Bagińska B, Brożyna A, Olczak-Kowalczyk D, Czarnowska E, Sowińska A. Changes in the chemical composition of mineralised teeth in children after antineoplastic treatment. *Contemp Oncol*. 2018;22(1):37-41.
86. Djuric M, Cakic S, Hadzi-Mihailovic M, Petrovic D, Jankovic L. Oral status in patients receiving 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2010;15(3):475-9.
87. Mazzeo MA, Linares JA, Campos ML, Busamia BE, Dubersarsky C, Lavarda M, et al. Oral signs of intravenous chemotherapy with 5-Fluorouracil and Leucovorin calcium in colon cancer treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(3):E108-E13.
88. Garcia VG, Novaes VCN, de Almeida JM, Longo M, Ervolino E, Bomfim SRM, et al. Evaluation of the progression and treatment of experimental periodontitis in rats subjected to chemotherapy with 5-fluorouracil. *Support Care Cancer*. 2015;23(7):2007-17.
89. García-Chías B, Figuero E, Castelo-Fernández B, Cebrián-Carretero JL, Cerero-Lapiedra R. Prevalence of oral side effects of chemotherapy and its relationship with periodontal risk: a cross sectional study. *Support Care Cancer*. 2019.
90. Serrano J HD. Evaluación de un cuestionario para la asignación del riesgo individual del individuo en el desarrollo de las enfermedades periodontales. *Periodoncia y Osteointegración*. 2011;21(2):133-42.
91. Eilers J, Berger AM, Petersen M. Development, testing, and application of the oral assessment guide. *Oncol Nurs Forum*. 1987;15(3):325-30.
92. Oroviogoicoechea C, Carvajal A, Soteras M, Beortegui E, Aznárez M. Validity and reliability of the Spanish version of the oral assessment guide (OAG) in cancer patients. *An Sist Sanit Navar*. 2015;38(2):225-34.
93. McCarthy G, Skillings J. A prospective cohort study of the orofacial effects of vincristine neurotoxicity. *J Oral Pathol Med*. 1991;20(7):345-9.
94. Foltz AT, Gaines G, Gullatte M. Recalled side effects and self-care actions of patients receiving inpatient chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 1996;23(4):679-83.
95. Cleeland CS, Zhao F, Chang VT, Sloan JA, O'mara AM, Gilman PB, et al. The symptom burden of cancer: evidence for a core set of cancer-related and treatment-related symptoms from the Eastern Cooperative Oncology Group Symptom Outcomes and Practice Patterns study. *Cancer*. 2013;119(24):4333-40.
96. Heintze U, Birkhed D, Björn H. Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swed Dent J*. 1983;7(6):227-38.
97. Bergström J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2003;30(2):107-13.
98. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*. 2007;132(S1):S26-S45.
99. Chrysanthakopoulos NA, Oikonomou AA. A case-control study of the periodontal condition in gastric cancer patients. *Stomatological Dis Sci*. 2017(1):55-61.
100. Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J, van Dissel JT, van Winkelhoff A, Guiot HF, et al. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2002;10(6):466-73.
101. Berretta M, Taibi R, Bearz A, La Mura N, Berretta S, Tirelli U, et al. Dysphonia as an unusual toxic event of oxaliplatin-based chemotherapy. *J Chemotherapy*. 2004;16(6):595-8.
102. Fujita Y, Hino S, Sawaki K, Nakano M, Kaneko T, Horie N, et al. Peripheral neuropathy arose in the trigeminal nerve during chemotherapy with docetaxel: A report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;30(4):359-64.

103. Syed Q, Hendler KT, Koncilja K. The impact of aging and medical status on dysgeusia. *The American journal of medicine*. 2016;129(7):753. e1-. e6.
104. Goldberg SL, Chiang L, Selina N, Hamarman S. Patient perceptions about chemotherapy-induced oral mucositis: implications for primary/secondary prophylaxis strategies. *Support Care Cancer*. 2004;12(7):526-30.
105. Pouloupoulos A, Papadopoulos P, Andreadis D. Chemotherapy: oral side effects and dental interventions. A review of the literature. *Stomatological Dis Sci*. 2017;1:35-49.
106. Llodrá-Calvo JC. La salud bucodental en España. Encuesta poblacional. España: Consejo General de Dentistas de España; 2015.
107. ÅNerud Å, Löe H, Boysen H, Smith M. The natural history of periodontal disease in man: Changes in gingival health and oral hygiene before 40 years of age. *J Periodontol Res*. 1979;14(6):526-40.
108. Löe H, Ånerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man: rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol*. 1986;13(5):431-40.
109. Green A, Crichard S, Ling-Mountford N, Milward M, Hubber N, Platten S, et al. A randomised clinical study comparing the effect of Steareth 30 and SLS containing toothpastes on oral epithelial integrity (desquamation). *J Dent*. 2019;80(1):S33-S9.
110. Eke P, Dye B, Wei L, Slade G, Thornton-Evans G, Beck J, et al. Self-reported measures for surveillance of periodontitis. *J Dent Res*. 2013;92(11):1041-7.
111. Blicher B, Joshipura K, Eke P. Validation of self-reported periodontal disease: a systematic review. *J Dent Res*. 2005;84(10):881-90.
112. Buhlin K, Gustafsson A, Andersson K, Håkansson J, Klinge B. Validity and limitations of self-reported periodontal health. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002;30(6):431-7.